

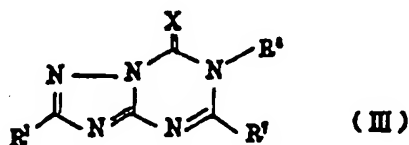
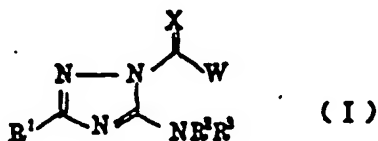


特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類 6 C07D 249/14, 487/04, A61K 31/41, 31/53		A1	(11) 国際公開番号 WO 95/03286
		(43) 国際公開日 1995年2月2日 (02.02.1995)	
(21) 国際出願番号 PCT/JP94/01215 (22) 国際出願日 1994年7月22日 (22. 07. 94) (30) 優先権データ 特願平5/182522 1993年7月23日 (23. 07. 93) JP 特願平5/182544 1993年7月23日 (23. 07. 93) JP 特願平5/193460 1993年8月4日 (04. 08. 93) JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 株式会社 ミドリ十字 (THE GREEN CROSS CORPORATION) (JP/JP) 〒541 大阪府大阪市中央区今橋一丁目3番3号 Osaka, (JP) (72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 赤星文彦 (AKAHOSHI, Fumihiko) (JP/JP) 岡田剛宏 (OKADA, Takehiro) (JP/JP) 武田晋二 (TAKEDA, Shinji) (JP/JP) 内藤洋一郎 (NAITO, Youichiro) (JP/JP) 深谷 力 (FUKAYA, Chikara) (JP/JP) 桑原栄樹 (KUWAHARA, Shigeki) (JP/JP) 梶井雅彦 (KAJII, Masahiko) (JP/JP) 西村裕子 (NISHIMURA, Hiroko) (JP/JP) 杉浦正典 (SUGIURA, Masanori) (JP/JP) 〒573 大阪府枚方市招提大谷2丁目25番1号 株式会社ミドリ十字 中央研究所内 Osaka, (JP)		(74) 代理人 弁理士 高島 一 (TAKASHIMA, Hajime) 〒541 大阪府大阪市中央区平野町三丁目3番9号 湯木ビル Osaka, (JP) (81) 指定国 CA, KR, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). 添付公開書類 国際調査報告書 請求の範囲の補正の期限前であり、補正審受領の際には再公開される。	

(54) Title : TRIAZOLE DERIVATIVE AND PHARMACEUTICAL USE THEREOF

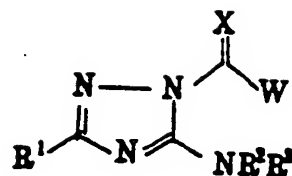
(54) 発明の名称 トリアゾール誘導体およびその医薬用途



(57) Abstract

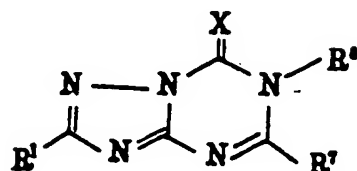
Prophylactic or therapeutic agents for immune-related diseases, in particular, immunosuppressant, prophylactic or therapeutic agent for allergic diseases, prophylactic or therapeutic agent for eosinocyte-related diseases and eosinophilia inhibitor, said agents containing a novel mono- or bicyclic triazole derivative represented by general formula (I) or (III) or a pharmaceutically acceptable salt thereof as the active ingredient, wherein X represents O or S; and W represents -NR⁴R⁵ or -SR⁶. The derivatives have excellent activities of inhibiting eosinophilia and lymphocyte activation, low toxicity and persistent effect, and are particularly efficacious in treating accumulation and activation of eosinocytes and lymphocytes, inflammatory respiratory tract diseases, eosinocyte-related diseases such as eosinophilia, and immune-related diseases.

一般式 (I)



(I)

または一般式 (III)



(III)

〔式中、XはOまたはS、Wは $-NR^4R^5$ または $-SR^5$ を示す。〕
により表される新規な単環式および二環式トリアゾール誘導体またはその医薬上許容される塩を有効成分として含有してなる免疫関連疾患予防治療剤、特に免疫抑制剤、アレルギー性疾患予防治療剤、好酸球関連疾患予防治療剤、好酸球増多抑制剤。

本発明のトリアゾール誘導体は、優れた好酸球増多抑制作用およびリンパ球の活性化抑制作用等を有し、低毒性、持続性であり、中でも好酸球およびリンパ球の蓄積や活性化の処置、炎症性気道疾患の処置、好酸球増多症等の好酸球関連疾患の処置、免疫関連疾患の処置等に効果を示す。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第1頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AM	アルメニア	DK	デンマーク	LI	リヒテンシュタイン	PT	ポルトガル
AT	オーストリア	EE	エストニア	LK	スリランカ	RO	ルーマニア
AU	オーストラリア	ES	スペイン	LT	リトアニア	RU	ロシア連邦
BB	バルバドス	FI	フィンランド	LR	リベリア	SD	スーダン
BE	ベルギー	FR	フランス	LU	ルクセンブルグ	SE	スウェーデン
BF	ブルキナファソ	GA	ガボン	LV	ラトヴィア	SI	スロベニア
BG	ブルガリア	GB	イギリス	MC	モナコ	SK	スロヴァキア共和国
BJ	ベナン	GE	グルジア	MD	モルドバ	SN	セネガル
BR	ブラジル	GN	ギニア	MG	マダガスカル	SZ	スワジランド
BY	ベラルーシ	GR	ギリシャ	ML	マリ	TD	チャド
CA	カナダ	HU	ハンガリー	MN	モンゴル	TG	トーゴ
CF	中央アフリカ共和国	IE	アイルランド	MR	モーリタニア	TJ	タジキスタン
CG	コンゴ	IT	イタリア	MW	マラウイ	TT	トリニダード・トバゴ
CH	スイス	JP	日本	MX	メキシコ	UA	ウクライナ
CI	コート・ジボアール	KE	ケニア	NE	ニジェール	US	米国
CM	カメルーン	KG	キルギスタン	NL	オランダ	UZ	ウズベキスタン共和国
CN	中国	KP	朝鮮民主主義人民共和国	NO	ノルウェー	VN	ベトナム
CZ	チェコ共和国	KR	大韓民国	NZ	ニュージーランド		
DE	ドイツ	KZ	カザフスタン	PL	ポーランド		

明細書

トリアゾール誘導体およびその医薬用途

技術分野

本発明は一連のトリアゾール誘導体の新規医薬用途、および新規トリアゾール誘導体に関する。より詳細には、好酸球増多抑制作用、リンパ球の活性化抑制作用等を有する免疫関連疾患予防治療剤、および新規トリアゾール誘導体に関する。

背景技術

免疫関連疾患としては、例えばアレルギー性疾患等のように免疫が亢進した状態が例示され、その予防・治療のためには気管支拡張剤や抗アレルギー剤が広く使用されている。

ところで、アレルギー性疾患には、肥満細胞、好塩基球を中心とした反応以外に、好酸球の増加・活性化、リンパ球の活性化が見られ、これらによって引き起こされる炎症が疾患の慢性化に深く関与していることが明らかになりつつあり、好酸球の増多抑制剤や免疫抑制剤の開発による疾患の抑制が考えられるようになってきた。

典型的なアレルギー反応は、外来性因子（アレルゲン）の侵入によってマスト細胞や好塩基球から脱顆粒によってヒスタミン、ロイコトリエン、PAF（血小板活性化因子）等の化学伝達物質や種々の酵素が遊離する。同時に、アレルゲンを認識したリンパ球は、種々のリンホカインを産生し、好酸球を中心とする炎症細胞の遊走、活性化、さらには増殖を引き起こす。これらが組織を障害する炎症を惹起することによって起こる。かかるアレルギー性疾患に悩む患者は急速に増加し、社会問題となってきており、その予防ないしは治療は様々な方法で行われているが、効果の面で、また副作用の面で十分な成果が得られているとはいえない。アレルギー反応の作用機序の研究も活発に行われており、近年、好酸球やリンパ球を中心とした活性化、それらより放出される種々の因子が、疾患の発症に深く関与していることが報告されている。例えば、気管支喘息の病態にはⅠ型アレルギー反応に加え、Ⅲ、Ⅳ型アレルギーが関与し、気道炎症という側面がベースとして存在することが明らかにされてきている。事実、気管支喘息にお



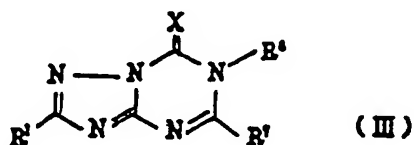
特許協力条約に基づいて公開された国際出願

04, A61K 31/41,	A1	(11) 国際公開番号	WO 95/03286
		(43) 国際公開日	1995年2月2日 (02.02.1995)
PCT/JP94/01215 1994年7月22日(22. 07. 94) 93年7月23日(23. 07. 93) 93年7月23日(23. 07. 93) 93年8月4日(04. 08. 93) (指定国について)	JP JP JP	(74) 代理人 弁理士 高島 一 (TAKASHIMA, Hajime) 〒541 大阪府大阪市中央区平野町三丁目3番9号 湯木ビル Osaka, (JP) (81) 指定国 CA, KR, US, 欧州特許(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).	添付公開書類 国際調査報告書 請求の範囲の補正の期限前であり、補正書受領の際には再公開される。
FORATION)(JP/JP] 丁目3 3号 Osaka, (JP) へのみ) iko)(JP/JP])(JP/JP])(JP/JP] ro)(JP/JP])(JP/JP] =i)(JP/JP])(JP/JP] o)(JP/JP] i)(JP/JP] 目25番1号 Osaka, (JP)			

DERIVATIVE AND PHARMACEUTICAL USE THEREOF

—ル誘導体およびその医薬用途

(I)



(III)

を示す。]

誘導体また

る免疫関連

防治療劑、

制作作用お上

であり、中

性氣道疾患

関連疾患の

使用されるコード

共和国

共和国

utic agents for immune-related diseases, in particular, immunosuppressant, prophylactic diseases, prophylactic or therapeutic agent for eosinocyte-related diseases and agents containing a novel mono- or bicyclic triazole derivative represented by general formula (1) as an active ingredient, wherein X represents O or S; R⁶. The derivatives have excellent activities of inhibiting eosinophilia and lymphocyte infiltration effect, and are particularly efficacious in treating accumulation and activation of inflammatory respiratory tract diseases, eosinocyte-related diseases such as eosinophilia,

いて気道粘膜上で好酸球およびリンパ球の湿潤や活性化が観測されており、その病態の慢性化機序に好酸球およびリンパ球が深く関わっていることが知られている。

好酸球は通常末梢血の白血球の1～3%を占めるが、アレルギー性鼻炎、気管支喘息等のアレルギー性疾患や寄生虫感染等で病変局所や血液中に多数出現する。好酸球増多症とは、アレルギー性疾患や寄生虫症等の疾患時に起こり、末梢血液白血球において好酸球が6%以上を占める血液学的病的現象をいう。好酸球増多症は、上記アレルギー性疾患や寄生虫症の他、皮膚疾患（帯状疱疹、蕁麻疹、乾癬、湿疹等）、造血系疾患（骨髄性白血病、悪性貧血等）、種々の伝染病（コレラ、マラリア等）、種々の骨疾患（肉腫、くる病、骨髄炎等）等の諸疾患時にも出現することが知られている。一方、喘息等のアレルギー性疾患においては、先の好酸球の増多に先立ちリンパ球の活性化が重要な役割を演じていることが見いだされている。即ち、リンパ球から産生されるリンホカインは、種々の炎症細胞に作用し炎症細胞の遊走、活性化そして増殖に関与している。さらに、リンパ球は、好酸球に限らず種々の免疫疾患においても主要な作用を担っている。

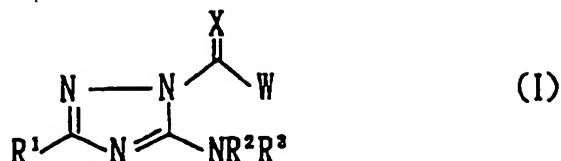
したがって、好酸球増多およびリンパ球の活性化を抑制する作用を有する物質は、アレルゲンによる好酸球およびリンパ球の蓄積や活性化の処置、炎症性気道疾患の処置、好酸球増多症、好酸球関連疾患（好酸球性胃腸炎、ハイネル症候群、アトピー性皮膚炎、蕁麻疹、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎等）さらには免疫関連疾患の処置等に効果を発揮することが期待される。

本発明の目的は、好酸球増多抑制作用、リンパ球の活性化抑制作用等を有する免疫関連疾患予防治療剤、特に免疫抑制剤、アレルギー性疾患予防治療剤、好酸球関連疾患予防治療剤、好酸球増多抑制剤、および新規化合物を提供することにある。

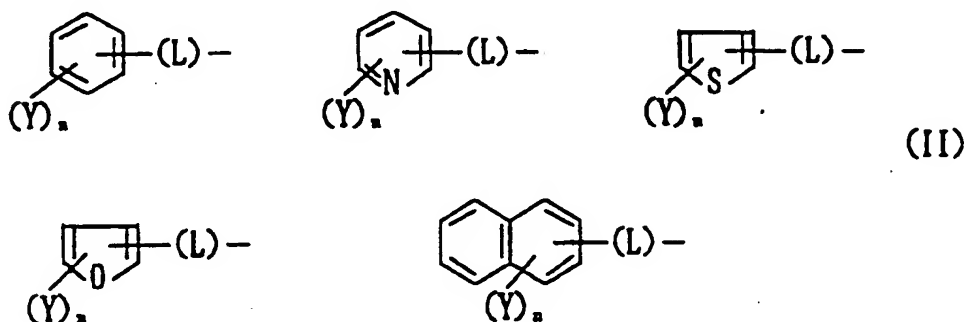
発明の開示

本発明者らは、本発明により上記目的が達成されることを見出した。

即ち、第1に、本発明は、一般式（I）



〔式中、Xは酸素原子または硫黄原子を、Wは $-\text{NR}^4 \text{R}^5$ または $-\text{SR}^6$ を、 R^1 は水素原子、低級アルキル、 $-\text{NR}^{10} \text{R}^{11}$ 、 $-\text{N}=\text{R}^{13}$ または一般式(II)



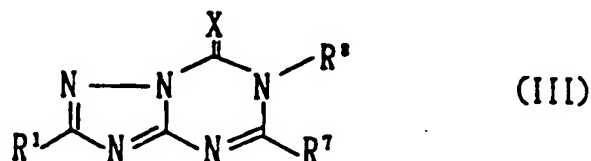
(式中、Yは水素原子、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ハロゲンで置換された低級アルキル、 $-\text{NR}^{14} \text{R}^{15}$ 、テトラゾリル、置換されていてもよいフェニル、水酸基またはカルボキシルを、Lは直接結合、酸素原子、硫黄原子、アルキレン、ビニレンまたはエチニレンを、nは1~3の整数を示す。但し、nが2または3の場合、Yは同一でも異なってもよい。)により表される基を、 R^2 、 R^3 は同一または異なって水素原子または低級アルキルを示す。また、 R^4 、 R^5 は同一または異なって水素原子、置換されていてもよい低級アルキル、シクロアルキル、フェニルまたは $-(\text{CH}_2)_m \text{COOR}^{16}$ を示し、 R^{16} は水素原子または低級アルキルを、mは1~6の整数を示す。 R^6 は低級アルキルを示す。 R^{10} 、 R^{11} は同一または異なって水素原子、置換されていてもよいベンゾイル、置換されていてもよいフェニル、低級アルキルカルボニルまたは $-\text{COCOO} \text{R}^{17}$ を示し、 R^{17} は低級アルキルを示す。 R^{13} は置換されていてもよいメチレンを示す。 R^{14} 、 R^{15} は同一または異なって水素原子、低級アルキル、 $-\text{COCOO} \text{R}^{17}$ または $-\text{CSNHR}^{18}$ を示し、 R^{18} は低級アルキルを示す。〕

により表されるトリアゾール誘導体またはその医薬上許容される塩を有効成分と

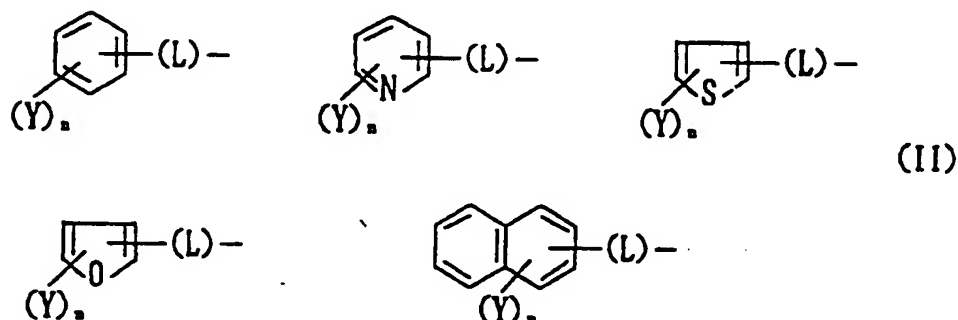
して含有してなる免疫関連疾患予防治療剤、特に免疫抑制剤、アレルギー性疾患予防治療剤、好酸球関連疾患予防治療剤、好酸球増多抑制剤に関する。

また、一般式 (I) において、 R^1 が一般式 (II) で表される基である、上記トリアゾール誘導体またはその医薬上許容される塩を有効成分として含有してなる免疫関連疾患予防治療剤、特に免疫抑制剤、アレルギー性疾患予防治療剤、好酸球関連疾患予防治療剤、好酸球増多抑制剤に関する。

第 2 に、本発明は、一般式 (III)



(式中、Xは酸素原子または硫黄原子を、 R^1 は水素原子、低級アルキル、 $-N R^{10} R^{11}$ 、 $-N=R^{13}$ または一般式 (II)



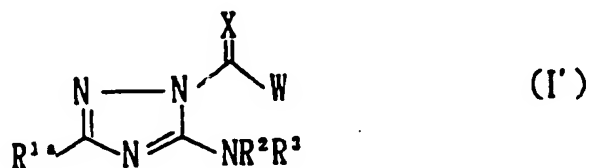
(式中、Yは水素原子、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ハロゲンで置換された低級アルキル、 $-N R^{14} R^{15}$ 、テトラゾリル、置換されていてもよいフェニル、水酸基またはカルボキシルを、Lは直接結合、酸素原子、硫黄原子、アルキレン、ビニレンまたはエチニレンを、nは1～3の整数を示す。但し、nが2または3の場合、Yは同一でも異なってもよい。) により表される基を、 R^7 は水素原子、低級アルキルまたは置換されていてもよいフェニルを、 R^8 は水素原子、低級アルキル、置換されていてもよいフェニルまたは $-(CH_2)_n$ 、 $COOR^{16}$ を示す。また、 R^{10} 、 R^{11} は同一または異なって水素原子、置換されていてもよいベンゾイル、置換されていてもよいフェニル、

低級アルキルカルボニルまたは $-\text{COCOR}^{17}$ を示し、 R^{17} は低級アルキルを示す。 R^{13} は置換されていてもよいメチレンを示す。 R^{14} 、 R^{15} は同一または異なって水素原子、低級アルキル、 $-\text{COCOR}^{17}$ または $-\text{CSNHR}^{18}$ を示し、 R^{18} は低級アルキルを示す。 R^{16} は水素原子または低級アルキルを、 m は1～6の整数を示す。]

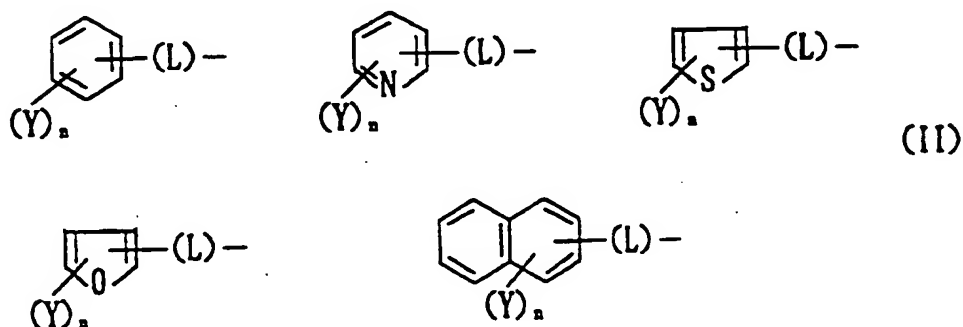
により表される二環式トリアゾール誘導体またはその医薬上許容される塩を有効成分として含有してなる免疫関連疾患予防治療剤、特に免疫抑制剤、アレルギー性疾患予防治療剤、好酸球関連疾患予防治療剤、好酸球増多抑制剤に関する。

また、一般式(III)において、 R^1 が一般式(II)で表される基である、上記二環式トリアゾール誘導体またはその医薬上許容される塩を有効成分として含有してなる免疫関連疾患予防治療剤、特に免疫抑制剤、アレルギー性疾患予防治療剤、好酸球関連疾患予防治療剤、好酸球増多抑制剤に関する。

第3に、本発明は、一般式(I')



〔式中、Xは酸素原子または硫黄原子を、Wは $-\text{NR}^4\text{R}^5$ または $-\text{SR}^6$ を、 R^{10} は $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{N}=\text{R}^{13}$ または一般式(II)

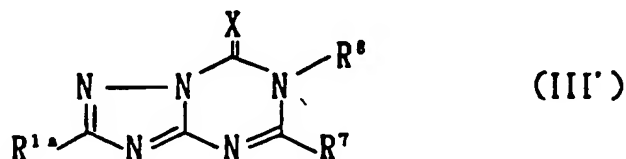


〔式中、Yは水素原子、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ハロゲンで置換された低級アルキル、 $-\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ 、テトラゾリル、置換されていてもよいフェニル、水酸基またはカルボキシルを、Lは直接結合、酸素

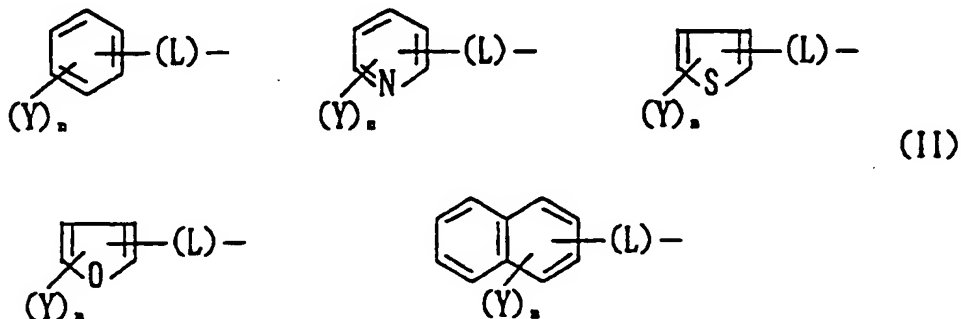
原子、硫黄原子、アルキレン、ビニレンまたはエチニレンを、 n は1～3の整数を示す。但し、 n が2または3の場合、 Y は同一でも異なってもよい。)により表される基を、 R^2 、 R^3 は同一または異なって水素原子または低級アルキルを示す。また、 R^{4*} 、 R^{5*} は同一または異なって水素原子、低級アルキルまたは $-(CH_2)_mCOOR^{16}$ を示し、 R^{16} は水素原子または低級アルキルを、 m は1～6の整数を示す。但し、 R^{4*} 、 R^{5*} は同時に水素原子を示さない。 R^6 は低級アルキルを示す。 R^{10} 、 R^{11} は同一または異なって水素原子、置換されていてもよいベンゾイル、置換されていてもよいフェニル、低級アルキルカルボニルまたは $-COCOOR^{17}$ を示し、 R^{17} は低級アルキルを示す。但し、 R^2 、 R^3 、 R^{4*} がすべて水素原子、かつ R^{5*} が低級アルキルの場合、 R^{10} 、 R^{11} は同時に水素原子を示さない。 R^{12} は置換されていてもよいメチレンを示す。 R^{14} 、 R^{15} は同一または異なって水素原子、低級アルキル、 $-COCOOR^{17}$ または $-CSNHR^{18}$ を示し、 R^{18} は低級アルキルを示す。]

により表されるトリアゾール誘導体またはその医薬上許容される塩に関する。

第4に、本発明は、一般式(III')



〔式中、 X は酸素原子または硫黄原子を、 R^{14} は $-NR^{10}R^{11}$ 、 $-N=R^{13}$ または一般式(II)



(式中、 Y は水素原子、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン、シアノ、ニ

トロ、ハロゲンで置換された低級アルキル、 $-NR^{14}R^{15}$ 、テトラゾリル、置換されていてもよいフェニル、水酸基またはカルボキシルを、 L は直接結合、酸素原子、硫黄原子、アルキレン、ビニレンまたはエチニレンを、 n は1～3の整数を示す。但し、 n が2または3の場合、 Y は同一でも異なってもよい。)により表される基を、 R^7 は水素原子、低級アルキルまたは置換されていてもよいフェニルを、 R^8 は水素原子、低級アルキル、置換されていてもよいフェニルまたは $-(CH_2)_m$ 。COOR¹⁸を示す。また、 R^{10} 、 R^{11} は同一または異なって水素原子、置換されていてもよいベンゾイル、置換されていてもよいフェニル、低級アルキルカルボニルまたは $-C(=O)OOR^{17}$ を示し、 R^{17} は低級アルキルを示す。 R^{13} は置換されていてもよいメチレンを示す。 R^{14} 、 R^{15} は同一または異なって水素原子、低級アルキル、 $-C(=O)OOR^{17}$ または $-CSNHR^{18}$ を示し、 R^{18} は低級アルキルを示す。 R^{16} は水素原子または低級アルキルを、 m は1～6の整数を示す。]

で表される二環式トリアゾール誘導体またはその医薬上許容される塩に関する。

また、本発明は、一般式(I)および一般式(III)で表される化合物を用いる免疫関連疾患、特に好酸球関連疾患の予防治療方法に関する。

さらに、本発明は、免疫関連疾患予防治療剤、特に好酸球関連疾患予防治療剤を製造するための一般式(I)および一般式(III)で表される化合物の使用に関する。

本明細書中で使用されている記号について以下に説明する。

Y 、 $R^1 \sim R^3$ 、 $R^{14} \sim R^{16}$ 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{18} における低級アルキルとは、好ましくは炭素数1～7であり、直鎖状または分枝状のいずれでもよく、具体的にはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、 t -ブチル、 n -ペンチル、 n -ヘキシル、2-メチルプロピル、1, 1-ジメチルプロピル、1, 2, 2-トリメチルプロピル等が挙げられる。

Y における低級アルコキシとは、好ましくは炭素数1～6であり、直鎖状または分枝状のいずれでもよく、具体的にはメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、 t -ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシ

ルオキシ等が挙げられる。

Yにおけるハロゲンとは、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素を意味する。

Yにおけるハロゲンで置換された低級アルキルとは、好ましくは炭素数1～7であり、直鎖状または分枝状のいずれでもよく、具体的にはトリフルオロメチル、トリクロロメチル、ジブロモエチル等が挙げられる。

Lにおけるアルキレンとは、好ましくは炭素数1～5であり、具体的にはメチレン、エチレン、プロピレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン等が挙げられる。

R⁴、R⁵におけるシクロアルキルとは、炭素数3～10、好ましくは炭素数3～7であり、具体的にはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル等が挙げられる。

R⁴、R⁵の置換されていてもよい低級アルキルにおいて、低級アルキルとしては前述と同様のものが挙げられ、置換基としてはハロゲン、水酸基、低級アルコキシ等が挙げられる。なお、ハロゲン、低級アルコキシは、前述と同様のものが挙げられる。

R¹⁰、R¹¹における低級アルキルカルボニルとは、その低級アルキル部は前述と同様のものが挙げられ、具体的にはメチルカルボニル、エチルカルボニル、プロピルカルボニル、ブチルカルボニル、ペンチルカルボニル等が挙げられる。

Y、R⁷、R⁸、R¹⁰、R¹¹の置換されていてもよいフェニル、R¹⁰、R¹¹の置換されていてもよいベンゾイルにおける置換基とは、具体的には低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン、ハロゲンで置換された低級アルキル（以上、全て前述と同様のもの）等が挙げられる。

R¹²の置換されていてもよいメチレンにおける置換基とは、具体的にはジ低級アルキルアミノ、低級アルコキシ、置換されていてもよいフェニル等が挙げられる。なお、低級アルキル、低級アルコキシ、および置換されていてもよいフェニルにおける置換基は、前述と同様のものが挙げられる。

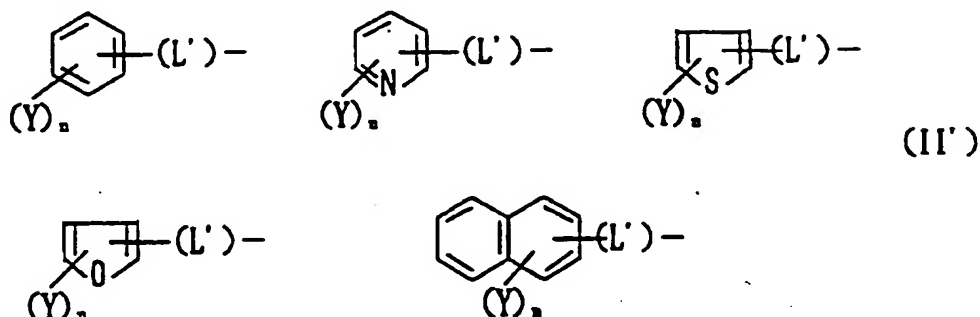
また、R¹、R^{1*}の一般式(II)で表される基における置換基Yの位置は特に限定されない。

本発明におけるトリアゾール誘導体の製造方法について以下に説明する。

先ず、エステル体(A)



(式中、 $R^{1'}$ は一般式 (II'))



(式中、 Y 、 n は前記と同義であり、 L' は直接結合、アルキレン、ビニレンまたはエチニレンを示す) で表される基を示し、 R^{20} は低級アルキル (前述と同様のもの) を示す。]

は、以下の 4 種の手法により製造することができる。

(1) 関連するカルボン酸体(B) からの合成 (第 1 手法)



(式中、 $R^{1'}$ は前記と同義)

により表される化合物を、R.O.Clinton ら {J. Am. Chem. Soc., 70, 3135 (1948)} の手法、即ち、カルボン酸体(B)、0.1 ~ 0.5 当量の硫酸等の酸触媒、過剰量のメタノール等のアルコール、ジクロロメタンあるいは 1,2 - ジクロロエタン等の混合溶媒中で、室温 ~ 80°C で 1 ~ 24 時間程度反応させ、一般式(A) により表される化合物を得る。

(2) 関連するカルボン酸体(B) からの合成 (第 2 手法)

一般式(B) で表される化合物を、1 ~ 3 倍当量の水素化ナトリウム等の塩基およびテトラヒドロフランあるいはジメチルホルムアミド等の溶媒系で、0°C ~ 室温で 30 分間 ~ 3 時間程度反応させてカルボン酸体(B) のナトリウム塩等とし、その後、2 ~ 3 倍当量の一般式(C)



(式中、 R^{20} は前記と同義、Zは塩素あるいは臭素等のハロゲンを示す)

により表されるハロゲン化アルキルを加え、室温～100℃で30分間～24時間程度反応させることにより、一般式(A)により表される化合物を得る。なお、カルボン酸体の $R^{1'}$ の置換基に水酸基等が存在する場合、この手法により関連する低級アルコキシ体へ変換することができる。

(3) 置換ニトリル体からの合成 (第3手法)

一般式(D)

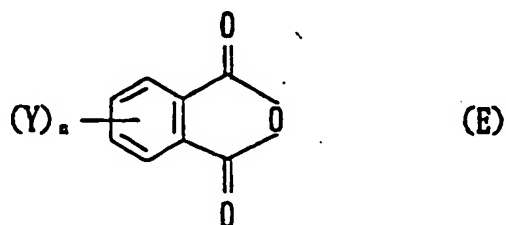


(式中、 $R^{1'}$ は前記と同義)

で表される化合物を、メタノールあるいはエタノール等の溶媒中、1.0～1.5倍当量の塩化水素等を含む同溶媒を加え、室温～還流下で1～24時間程度反応させ、一般式(A)により表される化合物を得る。なお、溶媒としてメタノールを用いた場合には一般式(A)における R^{20} はメチルに、エタノールを用いた場合には R^{20} はエチルになる。

(4) 置換酸無水物体からの合成 (第4手法)

一般式(E)

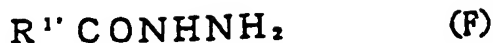


(式中、Y、nは前記と同義)

で表される酸無水物体と、過剰量のメタノールあるいはエタノール等の溶媒とともに室温～加熱還流下で1～24時間程度反応させ、一般式(A)により表される化合物を得る。

なお、一般式(E)は、置換安息香酸無水物について記したが、他の芳香族環を有する化合物についても同様に応用される。

得られたエステル体(A)は、以下の手法によりヒドラジド体(F)

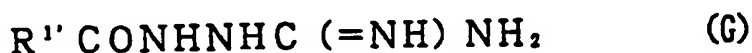


(式中、R' は前記と同義)

へ変換される。

ヒドラジド体への変換は、M. Bergmanら {J. Biol. Chem., 113, 341(1936)} の手法、即ち、エステル体(A) を、1～3倍当量のヒドラジンあるいはヒドラジン-水和物等を用い、水あるいはエタノール等の溶媒中で、室温～加熱還流下で1～24時間程度反応させ、一般式(F) により表される化合物を得る。

次に、ヒドラジド体(F) より、C. A. Lipinskiら {J. Med. Chem., 281, 628 (1985)} によって報告されている手法により、アミノヒドラジド体(G)



(式中、R' は前記と同義)

を得る。

即ち、ヒドラジド体(F) を、1～3倍当量の水酸化ナトリウム水溶液中、あるいは必要ならばメタノールを共溶媒として用い、1～3倍当量の硫酸メチルイソチオ尿素を加えて、室温～還流下で1～48時間程度反応させ、一般式(G) により表されるアミノヒドラジド体を得る。

一般式(G) の化合物は、以下の手法によってもまた合成される。

即ち、一般式(B) で表されるカルボン酸体を、ジクロロメタンあるいはクロロホルム等の溶媒中で、1.0～1.3倍当量の塩化チオニルおよび過剰量のジメチルホルムアミドを用い、室温～70℃で30分間～24時間還流させ、相応する酸クロリド体(H)



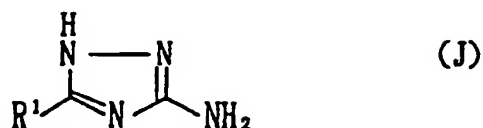
(式中、R' は前記と同義)

とする。

得られた酸クロリド体(H)、2～5倍当量のアミノグアニジン塩酸塩等の塩、2～5倍当量の水酸化ナトリウム等の塩基を用いて反応させ、アミノヒドラジド体(G) を得る。

次に、アミノヒドラジド体を200～260℃で10分間～6時間程度加熱して閉

環させ、一般式(J)



(式中、 R^1 は前記と同義)

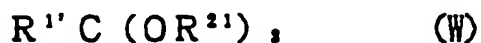
により表され、このうち R^1 が前記 $\text{R}^{1'}$ であるアミノトリアゾールを得る。

一般式(J)の化合物で、 R^1 が $\text{R}^{1'}$ である化合物は、以下の手法によっても合成される。

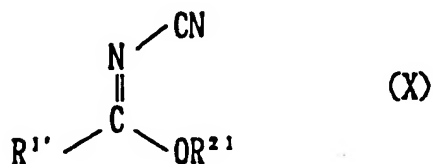
即ち、一般式(A)で表されるエステル体、乾燥メタノール等の溶媒中、2～6倍当量の金属ナトリウムおよびメタノール等により調製されるナトリウムメトキシド等のナトリウムアルコキシド、アミノグアニジン塩酸塩等の塩化合物を用いて、室温～還流下で1～24時間程度反応させることにより、一般式(J)の化合物で R^1 が $\text{R}^{1'}$ である化合物を得る。

また、K. R. Huffman ら {J. Org. Chem., 28, 1816 (1963)} および B. T. Heitke ら {J. Org. Chem., 39, 1522 (1974)} により報告されている手法によっても、一般式(J)の化合物で R^1 が $\text{R}^{1'}$ である化合物が得られる。

即ち、一般式(W)



(式中、 $\text{R}^{1'}$ は前記と同義、 R^{21} は低級アルキル(前述と同様のもの)を示す)で表されるオルトエステル、1倍当量のシアナミドおよび2倍当量の無水酢酸を用い、130～140℃で1～5時間程度行い、対応するエステルのN-シアノイミデート体(X)



(式中、 $\text{R}^{1'}$ 、 R^{21} は前記と同義)

を得る。得られたエステルのN-シアノイミデート体(X)、1～2倍当量のヒド

ラジンおよびアセトニトリル等の有機溶媒中で、室温～50℃で1～24時間反応させることにより、一般式(J)の化合物で R^1 が $R^{1'}$ である化合物を得る。

また、上記一般式(J)の化合物で、 R^1 が一般式(II)で表されLが酸素原子である化合物は、R. L. Webbら {J. Heterocyclic. Chem., 19, 1205(1982)} の手法により合成される。

即ち、置換ジフェニルシアノカルボンイミダートのメタノール等のアルコール溶媒に1.0～1.5倍当量のヒドラジンを加え、0℃～室温で30分間～5時間程度反応させることにより、一般式(J)の化合物で R^1 が一般式(II)で表されLが酸素原子である化合物を得る。

一般式(J)の化合物で、 R^1 が $-NR^{10'}R^{11'}$ ($R^{10'}$ 、 $R^{11'}$ は水素原子または置換されていてもよいフェニルを示す)で表される化合物は、一般式(K)



(式中、 $R^{10'}$ および $R^{11'}$ は前記と同義)

で表される置換芳香族アミンと1.0～1.2倍当量のジフェニルシアノカルボンイミダートを、2-プロパノール等のアルコール溶媒中で、0℃～室温で30分間～5時間程度反応させることにより、N-置換芳香族-N'-シアノ-O-フェニルイソ尿素体(L)

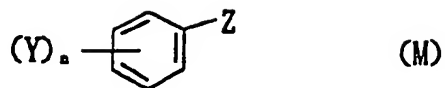


(式中、 $R^{10'}$ および $R^{11'}$ は前記と同義であり、Phはフェニルを示す)

を得る。

得られた尿素体(L)を用い、上記の一般式(J)の化合物で R^1 が一般式(II)で表されLが酸素原子である化合物の合成と同様な手法により、一般式(J)の化合物で R^1 が $-NR^{10'}R^{11'}$ ($R^{10'}$ および $R^{11'}$ は前記と同義)で表される化合物を得る。

上記一般式(J)の化合物で、 R^1 が一般式(II)で表されLが硫黄原子である化合物は、3-アミノ-5-メルカプト-1H-1,2,4-トリアゾールを用い、1.0～1.2倍当量の水素化ナトリウム等の塩基およびジメチルスルホキシドあるいはジメチルホルムアミド等の溶媒中でナトリウム塩等とし、続いて、一般式(M)



(式中、Y、Z、nは前記と同義)

で表されるハロゲン化置換芳香族と、室温～150℃で1時間～48時間程度反応させることにより得る。

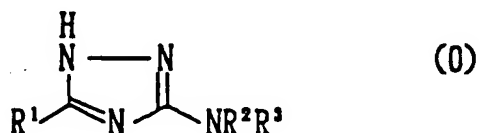
一般式(J)の化合物のうち、R¹が一般式(II)で表されYがアミノ、-NHCOOOR¹⁷あるいはテトラゾリルである化合物は、上記いずれかの反応でYがニトロまたはシアノとした後、以下に例示されるような手法で目的とする基に変換する。

例えば、ニトロからアミノとする場合は、ニトロ体をメタノール等の溶媒中で1～50wt%の10%パラジウム-炭素等を触媒として、水素雰囲気下、室温で1～48時間程度反応させアミノ体とする。

得られたアミノ体を、ジメチルホルムアミド等の溶媒中で、1.0～1.1倍当量の塩化アルキルオキサリル等の酸クロリドおよび1.0～1.1倍当量トリエチルアミン等の塩基を用いて、-70℃～室温で30分～5時間程度反応させ-NHCOOOR¹⁷体を得る。

シアノ体からテトラゾリル体とする場合は、5～10倍当量のアジ化ナトリウムおよび塩化ピリジニウム存在下、ジメチルホルムアミドあるいはジメチルスルホキシド等の溶媒中で、加熱還流下1～48時間程度反応させる。

また、一般式(O)



(式中、R¹、R²、R³は前記と同義)

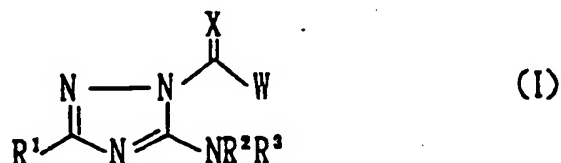
で表される化合物(O)は、アミノトリアゾール体(J)の3位アミノを塩素原子で置換した化合物と、一般式(P)



(式中、 R^2 、 R^3 は前記と同義)

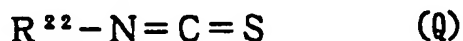
で表される化合物を、オートクレーブ中、 $150 \sim 200^\circ\text{C}$ で $1 \sim 48$ 時間反応させることにより得られる。

アミノトリアゾール体(J) あるいは化合物(0) から、一般式(I)



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、X、Wは前記と同義)

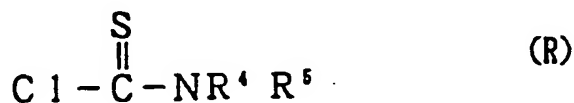
で表され、このうちXが硫黄原子でWが $\text{---NR}^4\text{R}^5$ であるトリアゾール誘導体への変換は、次のようにして行われる。ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドあるいはピリジン等の溶媒中、あるいは水酸化ナトリウム等を塩基として用い、水およびテトラヒドロフラン等の混合溶媒中で、上記アミノトリアゾール体(J) あるいは化合物(0) と、一般式(Q)



(式中、 R^{22} は R^4 または R^5 (R^4 、 R^5 は前記と同義) を示す)

により表されるイソチオシアン酸アルキルを、室温 $\sim 60^\circ\text{C}$ で $1 \sim 200$ 時間程度反応させる。但し、ここで用いたイソチオシアン酸アルキル(Q) は、J. E. Hodgkinsら {J. Org. Chem., 29, 3098(1964)} の手法によっても調製できる。

また、一般式(I) で表され、Xが硫黄原子でWが $\text{---NR}^4\text{R}^5$ であるトリアゾール誘導体への変換は、上記アミノトリアゾール体(J) あるいは化合物(0) と、一般式(R)



(式中、 R^4 、 R^5 は前記と同義)

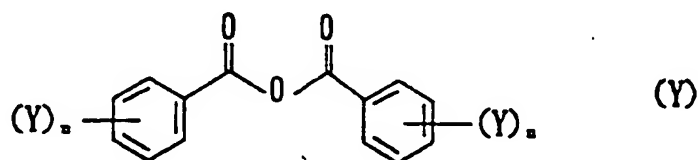
により表される塩化アルキルチオカルバモイルを、ピリジン中、室温 $\sim 60^\circ\text{C}$ で $1 \sim 48$ 時間程度反応させることによっても行うことができる。

ここで得られた一般式(I)の化合物で、 R^1 がアミノである化合物は、アミノトリアゾール体として、3, 5-ジアミノ-1H-1, 2, 4-トリアゾールを用いて合成することができる。また、 R^1 が低級アルキルカルボニルアミド、置換されていてもよいベンゾイルアミド、 $-NHCOCOOR^{1'}$ 等のアミド体である化合物、あるいはジメチルアミノメチリデンアミノ、エトキシメチリデンアミノ、N-置換ベンジリデンアミノ体等の置換されていてもよいメチリデンアミノ体である化合物へ、以下の手法により変換される。

低級アルキルカルボニルアミド、置換されていてもよいベンゾイルアミド体への変換は、一般式(I)で R^1 がアミノの化合物と、1~3倍当量の一般式(V)



(式中、 R^{23} は低級アルキル(前述と同様のもの)を示す)
で表される無水低級アルキルカルボン酸、あるいは一般式(Y)



(式中、Y、nは前記と同義)

で表される置換無水安息香酸を用い、ピリジン等を溶媒とし0℃~室温で1~100時間程度反応させ、それぞれを得る。

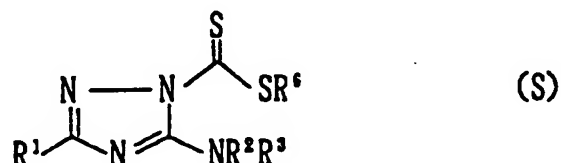
R^1 が $-NHCOCOOR^{1'}$ である化合物への変換は、一般式(I)で R^1 がアミノの化合物と、1~3倍当量の塩化アルキルオキサリルを用い、ピリジンあるいはジメチルホルムアミド等の溶媒を用い、0℃~室温で1~5時間程度反応させて得る。

R^1 がジメチルアミノメチリデンアミノあるいはアルコキシメチリデンアミノである化合物への変換は、一般式(I)で R^1 がアミノの化合物と、過剰量のジメチルホルムアミド、1.0~2.0当量のトリエチルアミン等の塩基、1.0~2.0当

量の塩化ベンゾイル等の酸クロリドあるいは過剰量の酢酸ジアルコキシメチルをそれぞれ用い、0℃～室温で30分間～5時間程度反応させ、それぞれを得る。

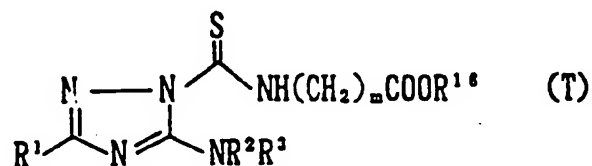
R¹ がN-置換ベンジリデンアミノである化合物への変換は、一般式(I)でR¹がアミノの化合物と、1.0～2.0当量の置換芳香族アルデヒドと、DL-シヨウノウ酸-10-スルホン酸等の酸触媒下、エタノール中で室温～還流下で1～24時間程度反応させることにより得る。

一般式(I)の化合物のうち、一般式(S)



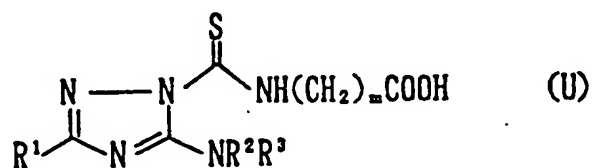
(式中、R¹、R²、R³、R⁶は前記と同義)

で表されるジチオ炭酸アルキル、一般式(T)



(式中、R¹、R²、R³、R¹⁶、mは前記と同義)

で表されるチオカルボニルアミノアルキルカルボン酸アルキルエステル、あるいは一般式(U)



(式中、R¹、R²、R³、mは前記と同義)

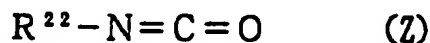
で表されるチオカルボニルアミノアルキルカルボン酸への変換は、L. Pongoら { J. Heterocyclic. Chem. 27, 1249 (1990) } あるいはJ. Barkoczyら { J. Heterocyclic. Chem. 28, 1597 (1991) } の手法により行うことができる。

即ち、上記手法により調製したトリアゾール体(J)あるいは化合物(0)、1～2倍当量の2硫化炭素、1.0～1.5倍当量の水酸化カリウム等の塩基、ジメチルホルムアミド等の溶媒および1～2倍当量のヨウ化アルカンを用い、0℃～室温で1～10時間程度反応させ、ジチオ炭酸アルキル(S)を得る。

得られたジチオ炭酸アルキル体(S)、メタノール等の溶媒、1.0～1.3倍当量のナトリウムメトキシド等の塩基および1.0～1.3倍当量のアミノアルキルカルボン酸アルキルエステル塩酸塩を用い、室温～加熱還流条件下で1～4時間程度反応させることにより、チオカルボニルアミノアルキルカルボン酸アルキルエステル(T)を得る。

得られたエステル体(T)は、1.0～1.3倍当量の水酸化ナトリウム等のアルカリ水溶液あるいはリン酸緩衝液およびアセトニトリル等の共溶媒中、ブタ肝臓エステラーゼ等の加水分解酵素等を用いて、室温～50℃で30分間～15日間程度反応を行い、チオカルボニルアミノアルキルカルボン酸(U)とする。

上記手法により、トリアゾール誘導体(I)においてXが硫黄原子である化合物が製造されるが、Xが酸素原子の場合には、上記トリアゾール体(J)あるいは化合物(0)と、一般式(Z)



(式中、 R^{22} は前記と同義)

により表される化合物とを、上記と同様に反応させることにより同様に合成することができる。

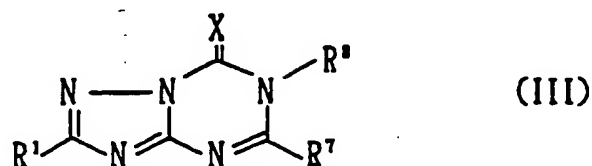
また、上記トリアゾール体(J)あるいは化合物(0)と、一般式(Z-1)



(式中、 R^4 、 R^5 は前記と同義)

により表される塩化アルキルカルバモイルを、ピリジン中、室温～60℃で1～48時間程度反応させることによっても、トリアゾール誘導体(I)においてXが酸素原子である化合物が製造される。

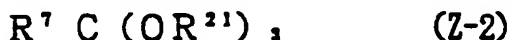
さらに、上記一般式(I) で表される化合物に、過剰量の酢酸ジエトキシメチルを加え、室温～120℃で1～24時間程度反応を行うことにより、一般式(III)



(式中、 R^1 、 R^7 、 R^8 、 X は前記と同義)

で表され、このうち R^7 が水素原子である二環式トリアゾール誘導体を得る。

また、酢酸ジエトキシメチルの代わりに、一般式(2-2)



(式中、 R^7 、 R^{21} は前記と同義)

で表されるオルトエステルを用い、必要に応じて触媒量の酢酸を用い、室温～160℃で1～24時間程度反応を行い、一般式(III) で表される二環式トリアゾール誘導体を得る。

なお、上記合成法において、 R^1 における置換基 Y がアミノ基、水酸基あるいはカルボキシル基等の場合は、必要に応じて、容易に保護、脱保護あるいは容易に変換されうる基を用いて反応を行う。具体的には、アミノ基の場合はニトロ基あるいはアセチルアミノ基等を、水酸基の場合はメトキシエトキシメチル基等を、そしてカルボキシル基の場合はエステル基等を用いる。

かくして製造される一連のトリアゾール誘導体は公知の分離精製手段、例えば濃縮、抽出、クロマトグラフィー、再沈殿、再結晶等を適宜用いることにより任意の純度のものとして採取できる。

一連のトリアゾール誘導体は、公知の手段により医薬上許容される塩にすることができる。当該トリアゾール誘導体は塩基性基を有するので酸付加塩とすることができ、例えば無機酸との塩(塩酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩、硫酸塩等)、有機酸との塩(酢酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、リンゴ酸塩、酒石酸塩)等が挙げられる。

一連のトリアゾール誘導体またはその酸付加塩として好ましい化合物は、具体

的には、5-アミノ-1-[メチルアミノ(チオカルボニル)]-1H-1, 2, 4-トリアゾール、3, 5-ジアミノ-1-[メチルアミノ(チオカルボニル)]-1H-1, 2, 4-トリアゾール、5-アミノ-3-(4-シアノフェニル)-1-[メチルアミノ(チオカルボニル)]-1H-1, 2, 4-トリアゾール、5-アミノ-3-(4-クロロフェニル)-1-[メチルアミノ(チオカルボニル)]-1H-1, 2, 4-トリアゾール、5-アミノ-3-(4-メトキシフェニル)-1-[メチルアミノ(チオカルボニル)]-1H-1, 2, 4-トリアゾール、6-メチル-1, 2, 4-トリアゾロ[1, 5-a]-1, 3, 5-トリアジン-7(6H)-チオン、2-(4-シアノフェニル)-6-メチル-1, 2, 4-トリアゾロ[1, 5-a]-1, 3, 5-トリアジン-7(6H)-チオン、2-(4-クロロフェニル)-6-メチル-1, 2, 4-トリアゾロ[1, 5-a]-1, 3, 5-トリアジン-7(6H)-チオン、5-アミノ-3-(3-クロロフェニル)-1-[メチルアミノ(チオカルボニル)]-1H-1, 2, 4-トリアゾール、5-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)-1-[メチルアミノ(チオカルボニル)]-1H-1, 2, 4-トリアゾール、5-アミノ-3-(4-ブロモフェニル)-1-[メチルアミノ(チオカルボニル)]-1H-1, 2, 4-トリアゾール、5-アミノ-1-[メチルアミノ(チオカルボニル)]-3-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール、5-アミノ-3-(4-フェニルフェニル)-1-[メチルアミノ(チオカルボニル)]-1H-1, 2, 4-トリアゾール、5-アミノ-3-(2, 4-ジクロロフェニル)-1-[メチルアミノ(チオカルボニル)]-1H-1, 2, 4-トリアゾール、5-アミノ-3-(3, 4-ジクロロフェニル)-1-[メチルアミノ(チオカルボニル)]-1H-1, 2, 4-トリアゾール、5-アミノ-3-(4-クロロ-2-メトキシフェニル)-1-[メチルアミノ(チオカルボニル)]-1H-1, 2, 4-トリアゾール、2-(4-フルオロフェニル)-6-メチル-1, 2, 4-トリアゾロ[1, 5-a]-1, 3, 5-トリアジン-7(6H)-チオン、2-(4-ブロモフェニル)-6-メチル-1, 2, 4-トリアゾロ[1, 5-a]-1, 3, 5-トリアジン-7(6H)

ーチオン、6-メチル-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1, 2, 4-トリアゾロ〔1, 5-a〕-1, 3, 5-トリアジン-7(6H)-チオン、6-メチル-2-(4-フェニルフェニル)-1, 2, 4-トリアゾロ〔1, 5-a〕-1, 3, 5-トリアジン-7(6H)-チオン、2-(2, 4-ジクロロフェニル)-6-メチル-1, 2, 4-トリアゾロ〔1, 5-a〕-1, 3, 5-トリアジン-7(6H)-チオン、2-(3, 4-ジクロロフェニル)-6-メチル-1, 2, 4-トリアゾロ〔1, 5-a〕-1, 3, 5-トリアジン-7(6H)-チオン、またはこれらの酸付加塩等が挙げられる。

本発明における一連のトリアゾール誘導体およびその酸付加塩は、哺乳動物（例えば、マウス、ラット、ウサギ、イヌ、ネコ、ヒト等）において、好酸球増多抑制作用およびリンパ球の活性化抑制作用等を有し、極めて低毒性で血中寿命も長く持続性があることから、免疫関連疾患予防治療剤、特に免疫抑制剤、アレルギー性疾患予防治療剤、好酸球関連疾患予防治療剤、好酸球増多抑制剤として有用である。中でも、好酸球およびリンパ球の蓄積や活性化の処置、炎症性気道疾患の処置、好酸球増多症等の好酸球関連疾患の処置、免疫関連疾患の処置等に効果を示す。

一連のトリアゾール誘導体およびその酸付加塩を上記の医薬品として用いる場合、薬理学的に許容される添加剤（例えば、担体、賦形剤、希釈剤等）等を、製薬上必要な成分と適宜混合し、粉末、顆粒、錠剤、カプセル剤、シロップ剤、注射剤等の態様で医薬組成物とし、経口的または非経口的に投与することができる。また、局所投与も可能で、外用剤、吸入剤としても投与することができる。

上記製剤中には、一連のトリアゾール誘導体およびその酸付加塩はその有効量が配合される。投与量は、投与ルート、症状、患者の体重あるいは年令等によっても異なるが、例えば成人患者に経口投与する場合は、0.05～100mg/日、特に1～30mg/日を1日1～数回に分けて投与するのが望ましい。また、静脈内投与の場合は、0.05～5mg/日、特に0.1～2mg/日を1日1～数回に分けて投与するのが望ましい。

以下の実施例により本発明をより詳細に説明するが、これらに限定されるものではない。

実施例 1 : 5-アミノ-1-〔メチルアミノ(チオカルボニル)〕-3-フェニル-1H-1, 2, 4-トリアゾール

(1) 安息香酸 2-アミジノヒドラジド

安息香酸ヒドラジド(10.3 g)、硫酸メチルイソチオ尿素(21.0 g)、水酸化ナトリウム(3.12 g)及び水(150 ml)の溶液を室温で99時間攪拌した後に、析出してきた固体をろ取り、水洗後、白色固体8.28 g(収率61%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 6.7 - 7.2 (4H, m), 7.26 - 7.35 (3H, m), 7.9 - 8.0 (2H, m), 10.6 (1H, brs)

(2) 3-アミノ-5-フェニル-1H-1, 2, 4-トリアゾール

上記(1)で得られた化合物(8.28 g)を220°Cで20分間加熱し、白色結晶6.81 g(収率91%)を得た。

融点: 179~180°C

IR (KBr): 3340, 3130, 2990, 2930, 2880, 2090, 1664, 1600, 1581 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 5.96(2H, brs), 7.34 (1H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 7.40 (2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 7.88 (2H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 12.1 (1H, brs)

(3) 5-アミノ-1-〔メチルアミノ(チオカルボニル)〕-3-フェニル-1H-1, 2, 4-トリアゾール

上記(2)で得られた化合物(2.60 g)のジメチルホルムアミド(20 ml)の溶液中に、イソチオシアン酸メチル(1.44 g)を加えた。室温で135時間攪拌後、水にあけ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下で溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール)を行い、白色固体1.34 g(収率35%)を得た。これを再結晶(クロロホルム)し、白色結晶98.0 mgを得た。

融点: 174~175°C

IR (KBr): 3300, 3070, 1638, 1521 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 3.10 (3H, d, $J=4.7\text{Hz}$), 7.47 - 7.52 (3H, m), 8.03 - 8.07 (2H, m), 8.31 (2H, brs), 10.03 (1H, d, $J=4.7\text{Hz}$)

実施例 2 : 5-アミノ-3-(4-シアノフェニル)-1-[メチルアミノ(チオカルボニル)]-1H-1, 2, 4-トリアゾール

(1) 4-シアノ安息香酸ヒドラジド

4-シアノ安息香酸メチル(155g)及びエタノール(300ml)の溶液中に、攪拌しながらヒドラジーン水和物(71ml)を徐々に滴下した。室温で22時間攪拌後、析出してきた結晶をろ取しエタノールで洗浄後、白色固体125g(収率81%)を得た。

IR (KBr): 3300, 3050, 2240, 1705, 1640, 1620, 1535 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 4.62 (2H, brs), 7.96 (4H, s), 10.1 (1H, brs)

(2) 4-シアノ安息香酸 2-アミジノヒドラジド

実施例 1-(1)の合成の手法により行った。試薬として、上記(1)で得られた化合物(112g)、メタノール(1100ml)、水(550ml)、硫酸メチルイソチオ尿素(387g)及び水酸化ナトリウム(55.6g)を用い、70℃で23時間攪拌後、黄色固体79.4g(収率56%)を得た。

IR (KBr): 3400, 2240, 1650, 1580, 1520 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 6.71 (2H, brs), 7.01 (2H, brs), 7.72 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 8.12 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 10.0 - 10.5 (1H, m)

(3) 3-アミノ-5-(4-シアノフェニル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール

実施例 1-(2)の合成の手法により行った。試薬として、上記(2)で得られた化合物(78.9g)を用い、240℃で3時間反応し、黄色固体65.5g(収率91%)を得た。

IR (KBr): 3380, 3250, 3130, 2220, 1660, 1600, 1585, 1560, 1520 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 6.21 (2H, brs), 7.86 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 8.03 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 12.4 (1H, brs)

(4) 5-アミノ-3-(4-シアノフェニル)-1-[メチルアミノ(チオカ

ルボニル) } - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール

実施例 1 - (3) の合成の手法により行った。試薬として、上記 (3) で得られた化合物 (38.0 g)、イソチオシアン酸メチル (43.5 g) 及びジメチルホルムアミド (275 ml) を用いた 反応後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) を行い、黄色固体 3.36 g (収率 6.3%) を得た。これを再結晶 (クロロホルム-ヘキサン) し、黄色結晶 2.2 g を得た。
融点: 213 ~ 216 °C (分解)

I R (KBr): 3250, 2220, 1650, 1530 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 3.09 (3H, d, $J=3.9\text{Hz}$), 7.99 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 8.19 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 8.40 (2H, brs), 10.1 - 10.2 (1H, brs)

実施例 3: 5 - アミノ - 1 - [メチルアミノ (チオカルボニル)] - 3 - (p - トリル) - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール

(1) p - トリル酸 2 - アミジノヒドラジド

実施例 1 - (1) の合成の手法により行った。試薬として、p - トリル酸ヒドラジド (5.66 g)、硫酸メチルイソチオ尿素 (10.5 g)、水酸化ナトリウム (1.57 g) 及び水 (250 ml) を用い、室温で反応後、白色結晶 2.20 g (収率 30%) を得た。

融点: 196 ~ 198 °C

I R (KBr): 3480, 3360, 3220, 3040, 1678, 1634, 1583, 1523 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.30 (3H, s), 6.81 (4H, brs), 7.08 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.81 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 10.67 (1H, brs)

(2) 3 - アミノ - 5 - (p - トリル) - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール

実施例 1 - (2) の合成の手法により行った。試薬として、上記 (1) で得られた化合物 (2.18 g) を用い、白色固体 1.89 g (収率 96%) を得た。

融点: 201 ~ 203 °C

I R (KBr): 3430, 3340, 3230, 3040, 2880, 1627, 1584, 1540 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.33 (3H, s), 5.99 (2H, brs), 7.19 (2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.77 (2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 11.95 (1H, brs)

(3) 5-アミノ-1-[メチルアミノ(チオカルボニル)]-3-(p-トリル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール

実施例1-(3)の合成の手法により行った。試薬として、上記(2)で得られた化合物(1.33g)、イソチオシアン酸メチル(2.07g)及びジメチルホルムアミド(6ml)を用いた。反応後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール)を行い、白色固体1.17g(収率62%)を得た。これを再結晶(クロロホルム-ヘキサン)し、無色透明結晶819mgを得た。

融点: 188~190°C

IR (KBr): 3320, 3070, 1641, 1528, 1500 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.36 (3H, s), 3.09 (3H, s), 7.30 (2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.94 (2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 8.28 (2H, brs), 9.99 (1H, brs)

実施例4: 5-アミノ-3-(4-クロロフェニル)-1-[メチルアミノ(チオカルボニル)]-1H-1, 2, 4-トリアゾール

(1) 4-クロロ安息香酸 2-アミジノヒドラジド

実施例1-(1)の合成の手法により行った。試薬として、4-クロロ安息香酸ヒドラジド(34.8g)、硫酸メチルイソチオ尿素(115.4g)、水酸化ナトリウム(17.1g)、水(440ml)及びメタノール(700ml)を用いた。60°Cで4日間攪拌後、ヒドラジド体と目的化合物の混合物として淡褐色固体45.4gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 6.72 (2H, brs), 6.88 (2H, brs), 7.31 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.95 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$)

(2) 3-アミノ-5-(4-クロロフェニル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール

実施例1-(2)の合成の手法により行った。試薬として、上記(1)で得られた混合物(45.4g)を用い、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール)を行い、白色結晶16.0g(4-クロロ安息香酸ヒドラジドより収率41%)を得た。

融点: 190~195°C

I R (KBr): 3430, 3080, 1643, 1590, 1576 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 6.07 (2H, brs), 7.45 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.88 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 12.10 (1H, brs)

(3) 5-アミノ-3-(4-クロロフェニル)-1-[メチルアミノ(チオカルボニル)]-1H-1, 2, 4-トリアゾール

実施例1-(3)の合成の手法により行った。試薬として、上記(2)で得られた化合物(18.6g)、イソチオシアン酸メチル(10.0g)及びジメチルホルムアミド(50ml)を用いた。反応後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール)を行い、白色固体11.4g(収率45%)を得た。これを再結晶(クロロホルム)し、白色結晶を得た。

融点: 199~201 $^{\circ}\text{C}$

I R (KBr): 3270, 3070, 1635, 1520 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 3.09 (3H, s), 7.57 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 8.04 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 8.32 (2H, brs), 10.05 (1H, brs)

実施例5: 5-アミノ-3-(3-クロロフェニル)-1-[メチルアミノ(チオカルボニル)]-1H-1, 2, 4-トリアゾール

(1)3-クロロ安息香酸ヒドラジド

実施例2-(1)の合成の手法により行った。試薬として、3-クロロ安息香酸メチル(31.1g)、エタノール(50ml)及びヒドラジーン水和物(17ml)を用いた。反応後、反応液中にエーテルを加え析出化し、白色固体27.8g(収率92%)を得た。

I R (KBr): 3450, 3320, 3050, 1960, 1665 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 4.52(2H, brs), 7.49(1H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 7.59(1H, dt, $J=8.0, 1.5\text{Hz}$), 7.78(1H, dt, $J=8.0, 1.5\text{Hz}$), 7.85(1H, t, $J=1.5\text{Hz}$), 9.91(1H, brs)

(2)3-クロロ安息香酸 2-アミジノヒドラジド

実施例1-(1)の合成の手法により行った。試薬として、上記(1)で得られた化合物(26.3g)、硫酸メチルイソチオ尿素(85.7g)、水酸化ナトリウム(12.3g)、水(350ml)及びメタノール(250ml)を用いた。60 $^{\circ}\text{C}$ で28時間攪拌後、淡黄色固体

19.6g(収率60%)を得た

I R(KBr): 3300, 3220, 1660, 1630, 1600, 1510 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 7.09 - 7.71(6H, m), 7.87(1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 7.98(1H, s), 8.75 - 10.95(1H, brs)

(3)3-アミノ-5-(3-クロロフェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール

実施例1-(2)の合成の手法により行った。試薬として、上記(2)で得られた化合物(5.18g)を用い、淡黄色固体4.61g(収率97%)を得た。

I R(KBr): 3020, 2850, 2350, 1700, 1640, 1560 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 7.40 - 7.52(2H, m), 7.84(1H, d, $J=5.0, 1.5\text{Hz}$), 7.88(1H, t, $J=1.5\text{Hz}$)

(4)5-アミノ-3-(3-クロロフェニル)-1-[メチルアミノ(チオカルボニル)]-1H-1,2,4-トリアゾール

実施例1-(3)の合成の手法により行った。試薬として、上記(3)で得られた化合物(3.09g)、イソチオシアン酸メチル(4.82g)、ジメチルスルホキシド(15ml)を用いた。反応後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサノー酢酸エチル)、再結晶(酢酸エチル)を行い、白色結晶1.04g(収率24%)を得た。

融点: 191 ~ 192 $^{\circ}\text{C}$

I R(KBr): 3450, 3300, 1640, 1520 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 3.09(3H, m), 7.47 - 7.60(2H, m), 7.90 - 8.03(1H, m), 8.03 - 8.13(1H, m), 8.37(2H, brs), 10.02 - 10.21 (1H, m)

実施例6:5-アミノ-3-(2-クロロフェニル)-1-[メチルアミノ(チオカルボニル)]-1H-1,2,4-トリアゾール

(1)2-クロロ安息香酸 2-アミジノヒドラジド

実施例1-(1)の合成の手法により行った。試薬として、2-クロロ安息香酸ヒドラジド(25.2g)、硫酸メチルイソチオ尿素(82.4g)、水酸化ナトリウム(11.9g)、メタノール(200ml)及び水(200ml)を用いた。60 $^{\circ}\text{C}$ で32時間攪拌後、白色固体25.2g(収率80%)を得た。

I R(KBr): 3270, 3200, 3150, 2750, 1695, 1665, 1630, 1590 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 7.31 - 7.53(3H, m), 7.66(4H, brs), 7.77(1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 8.5 - 11.3(1H, brs)

(2)3-アミノ-5-(2-クロロフェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール

実施例1-(2)の合成の手法により行った。試薬として、上記(1)で得られた化合物(5.36g)を用い、230 °Cで1.5時間反応し、淡黄色固体4.36g(収率89%)を得た。

I R (KBr): 3320, 2750, 1690, 1600 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 6.95(2H, brs), 7.46 - 7.65(3H, m), 7.73 - 7.80(1H, m)

(3)5-アミノ-3-(2-クロロフェニル)-1-[メチルアミノ(チオカルボニル)]-1H-1,2,4-トリアゾール

実施例1-(3)の合成の手法により行った。試薬として、上記(2)で得られた化合物(1.6g)、ジメチルホルムアミド(10ml)、イソチオシアン酸メチル(2.65g)を用いた。反応後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサノン-酢酸エチル)、再結晶(酢酸エチル)に付し、淡黄色結晶675mg(収率31%)を得た。

融点: 168 ~ 170 °C

I R (KBr): 3300, 3090, 1645, 1600, 1520 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 3.07(3H, d, $J=4.7\text{Hz}$), 7.38 - 7.64(3H, m), 7.80 - 7.90(1H, m), 8.35(2H, brs), 9.80 - 10.10(1H, m)

実施例7:5-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)-1-[メチルアミノ(チオカルボニル)]-1H-1,2,4-トリアゾール

(1)4-フルオロ安息香酸メチル

4-フルオロ安息香酸(25.0g)、1,2-ジクロロエタン(120ml)、メタノール(21.7ml)及び濃硫酸(0.8ml)の溶液を還流下、16.5時間攪拌した。反応後、反応液を飽和重曹水にあげ、クロロホルムで抽出し、飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下で溶媒を留去し、無色透明液体23.0g(収率84%)を得

た。

I R (Neat): 3100, 3000, 1730 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.91(3H, s), 7.00 - 7.20(2H, m), 8.00 - 8.10(2H, m)

(2) 3-アミノ-5-(4-フルオロフェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール

乾燥メタノール(200ml) および金属ナトリウム(6.0g)より、常法によりナトリウムメトキシドを調製した。この溶液中に、氷冷下、アミノグアニジン硝酸塩(35.6g)を加え、続いて上記(1)で得られた化合物(10.0g)のメタノール(50ml)溶液を滴下した。得られた溶液を還流下で18時間攪拌し、氷水中にあげ、3N塩酸でpHを3~4とし、析出した粉末をろ取し、水洗そして乾燥後、淡黄色固体9.56g(収率83%)を得た。

I R (KBr): 3600, 2950, 1720, 1600, 1500 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 7.43(2H, t, $J=9.0\text{Hz}$), 7.99(2H, dd, $J=9.0, 6.0\text{Hz}$)

(3) 5-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)-1-[メチルアミノ(チオカルボニル)]-1H-1,2,4-トリアゾール

上記(2)で得られた化合物(200 mg)及び1N水酸化ナトリウム水溶液(1.1 ml)中にイソチオシアン酸メチル(90 mg)のテトラヒドロフラン(3ml)溶液を加えた。室温で1時間攪拌後、1N塩酸で中和し、酢酸エチルで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム)、再結晶(クロロホルム)を行い、白色結晶130mg(収率46%)を得た。

融点: 192 ~ 194 $^{\circ}\text{C}$

I R (KBr): 3350, 3250, 3050, 1640, 1600, 1520, 1500 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 3.09(3H, s), 7.35(2H, t, $J=8.8\text{Hz}$), 8.08(2H, dd, $J=8.0, 6.0\text{Hz}$), 8.35(2H, brs), 10.1(1H, brs)

実施例8: 5-アミノ-3-(4-プロモフェニル)-1-[メチルアミノ(チオカルボニル)]-1H-1,2,4-トリアゾール

(1) 4-プロモ安息香酸 メチル

実施例 7-(1) の合成の手法により行った。試薬として、4-ブロモ安息香酸(25.0g)、1, 2-ジクロロエタン(120ml)、メタノール(21.7ml)及び濃硫酸(0.8 ml)を用い、白色固体22.4g(収率84%)を得た。

I R(KBr): 3100, 3000, 1735 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.91(3H, s), 7.5 - 7.65(2H, m), 7.85 - 7.92(2H, m)

(2)3-アミノ-5-(4-ブロモフェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール

実施例 7-(2) の合成の手法により行った。試薬として上記(1) で得られた化合物(25.0g)、メタノール(250ml)、金属ナトリウム(6.40g) 及びアミノグアニジン塩酸塩(30.8g)を用い、白色固体9.56g(収率96%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 6.09(2H, brs), 7.59(2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.75(2H, d, $J=8.6\text{Hz}$)

(3)5-アミノ-3-(4-ブロモフェニル)-1-[メチルアミノ(チオカルボニル)]-1H-1,2,4-トリアゾール

実施例 7-(3) の合成の手法により行った。試薬として、上記(2) で得られた化合物(15.0g)、1N水酸化ナトリウム水溶液(69.0ml)、イソチオシアン酸メチル(6.90g) 及びテトラヒドロフラン(30ml)を用いた。反応後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム)、再結晶(クロロホルム)を行い白色結晶3.43g(収率17%)を得た。

融点: 210 ~ 212 $^{\circ}\text{C}$

I R(KBr): 1630, 1595, 1515, 1500 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 3.08(3H, d, $J=2.1\text{Hz}$), 7.72(2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.97(2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 8.35(2H, brs), 9.83 - 10.20(1H, m)

実施例 9:5-アミノ-1-[メチルアミノ(チオカルボニル)]-3-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール

(1)3-アミノ-5-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール

実施例 7-(2) の合成の手法により行った。試薬として、4-トリフルオロメ

チル安息香酸メチル(9.40g)、メタノール(180ml)、金属ナトリウム(4.20g)及びアミノグアニジン硝酸塩(25.3g)を用い、定量的に白色固体を得た。

I R(KBr): 3400, 3300, 3100, 1695 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 7.95(2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 8.14(2H, d, $J=8.6\text{Hz}$)

(2)5-アミノ-1-[メチルアミノ(チオカルボニル)]-3-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール

実施例7-(3)の合成の手法により行った。試薬として上記(1)で得られた化合物(7.00g)、1N水酸化ナトリウム水溶液(30.7ml)、イソチオシアン酸メチル(2.47g)及びテトラヒドロフラン(30ml)を用いた。反応後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム)、再結晶(クロロホルム)を行い白色結晶4.33g(収率47%)を得た。

融点: 193 ~ 195 $^{\circ}\text{C}$

I R(KBr): 3300, 3000, 1645, 1520, 1500 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 3.10(3H, s), 7.89(2H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 8.24(2H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 8.40(2H, brs), 10.2(1H, brs)

実施例10: 5-アミノ-3-(4-メトキシフェニル)-1-[メチルアミノ(チオカルボニル)]-1H-1,2,4-トリアゾール

(1) 4-メトキシ安息香酸ヒドラジド

実施例2-(1)の合成の手法により行った。試薬として、4-メトキシ安息香酸メチル(31.4g)、ヒドラジーン水和物(58ml)及びエタノール(180ml)を用い、100 $^{\circ}\text{C}$ で2時間反応後、白色固体23.1g(収率74%)を得た。

I R(KBr): 3320, 3200, 3020, 2850, 1650, 1620, 1560, 1500 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 3.79(3H, s), 4.42(2H, brs), 6.98(2H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 7.80(2H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 9.62(1H, brs)

(2) 4-メトキシ安息香酸 2-アミジノヒドラジド

実施例1-(1)の合成の手法により行った。試薬として、上記(1)で得られた化合物(21.5g)、硫酸メチルイソチオ尿素(173g)、水酸化ナト

リウム (24.9 g)、水 (280 ml) 及びメタノール (100 ml) を用いた。55℃で24時間、90℃で7時間反応後、白色固体23.2 g (収率86%) を得た。

I R (KBr): 3400, 1655, 1615, 1595, 1520 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 3.81 (3H, s), 6.99 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.91 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.14 (2H, brs), 9.88 (3H, brs)

(3) 3-アミノ-5-(4-メトキシフェニル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール

実施例1-(2)の合成の手法により行った。試薬として、上記(2)で得られた化合物(12.5 g)を用い、褐色固体を得た。得られた化合物は、そのまま次の反応に用いた。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 3.78 (3H, s), 6.11 (2H, brs), 6.96 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.80 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 11.9 (1H, brs)

(4) 5-アミノ-3-(4-メトキシフェニル)-1-[メチルアミノ(チオカルボニル)]-1H-1, 2, 4-トリアゾール

実施例1-(3)の合成の手法により行った。試薬として、上記(3)で得られた化合物、イソチオシアン酸メチル(19.7 g)及びジメチルホルムアミド(20 ml)を用いた。反応後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサノン-酢酸エチル)を行い、白色固体686 mg (4-メトキシ安息香酸 2-アミジノヒドラジドより収率4.4%)を得た。これを再結晶(酢酸エチル)し、白色結晶622 mgを得た。

融点: 188~189℃

I R (KBr): 3340, 3300, 3100, 1635, 1610, 1585, 1525, 1500 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 3.08 (3H, s), 3.82 (3H, s), 7.05 (2H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 7.98 (2H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 8.31 (2H, brs), 9.99 (1H, brs)

実施例11: 5-アミノ-3-(4-アミノフェニル)-1-[メチルアミノ(チオカルボニル)]-1H-1, 2, 4-トリアゾール

(1) 4-ニトロ安息香酸 2-アミジノヒドラジド

実施例 1 - (1) の合成の手法により行った。試薬として、4-ニトロ安息香酸ヒドラジド (75.7 g)、硫酸メチルイソチオ尿素 (239 g)、水酸化ナトリウム (34.3 g)、水 (800 ml) 及びメタノール (800 ml) を用いた。60 °C で 41 時間反応後、赤褐色固体 81.4 g (収率 87%) を得た。

I R (KBr): 3580, 3470, 3390, 3170, 1650, 1588, 1540 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 6.75 (2H, brs), 7.06 (2H, brs), 8.13 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 8.20 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 10.2 (1H, brs)

(2) 3-アミノ-5-(4-ニトロフェニル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール

実施例 1 - (2) の合成の手法により行った。試薬として、上記 (1) で得られた化合物 (80.8 g) を用い、黄褐色固体 68.8 g (収率 93%) を得た。

I R (KBr): 3390, 1646, 1573, 1527, 1513 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 6.27 (2H, brs), 8.11 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 8.28 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 12.4 (1H, brs)

(3) 3-アミノ-5-(4-アミノフェニル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール

上記 (2) で得られた化合物 (68 g)、メタノール (2500 ml) 及び 10% パラジウム-炭素 (10.2 g) を用い、水素下、室温で 20 時間攪拌した。反応後、パラジウム-炭素をろ去し、溶媒を減圧下で留去し粗生成物を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール) に付し灰色固体 51.0 g (収率 88%) を得た。

I R (KBr): 3410, 3300, 3200, 1640, 1607, 1532, 1504 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 5.16 (2H, brs), 5.85 (2H, brs), 6.56 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.54 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 11.68 (1H, brs)

(4) 5-アミノ-3-(4-アミノフェニル)-1-[メチルアミノ(チオカルボニル)]-1H-1, 2, 4-トリアゾール

実施例 1 - (3) の合成の手法により行った。試薬として、上記 (3) で得られた化合物 (3.04 g)、イソチオシアン酸メチル (1.39 g) 及びジメチル

ホルムアミド (30 ml) を用いた。反応後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール) を行い、白色固体 350 mg (収率 8.1%) を得た。これを再結晶 (クロロホルム-ヘキサン) し、白色結晶 216 mg を得た。

融点: 172~174°C

IR (KBr): 3400, 3300, 3190, 1604, 1518 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 3.07 (3H, brs), 5.51 (2H, brs), 6.60 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.71 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 8.19 (2H, brs), 9.38 (1H, brs)

実施例12: 5-アミノ-1-[メチルアミノ(チオカルボニル)]-3-[4-(3-メチルチオウレイド)フェニル]-1H-1, 2, 4-トリアゾール

実施例1-(3)の合成の手法により行った。試薬として、実施例11-(3)で得られた化合物 (3.05 g)、イソチオシアン酸メチル (3.22 g) 及びジメチルホルムアミド (30 ml) を用いた。反応後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール) を行い、淡褐色固体 483 mg (収率 8.6%) を得た。これを再結晶 (クロロホルム) し、白色結晶を得た。

融点: 190~192°C

IR (KBr): 3260, 1635, 1550 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.94 (3H, s), 3.09 (3H, s), 7.55 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.86 (1H, brs), 7.97 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 8.29 (2H, brs), 9.70 (1H, brs), 9.98 (1H, brs)

実施例13: 5-アミノ-3-[4-(エトキシサルルアミノ)フェニル]-1-[メチルアミノ(チオカルボニル)]-1H-1, 2, 4-トリアゾール

(1) 3-アミノ-5-[4-(エトキシサルルアミノ)フェニル]-1H-1, 2, 4-トリアゾール

実施例11-(3)で得られた化合物 (36.9 g) のジメチルホルムアミド (380 ml) の溶液を-70°Cに冷却後、トリエチルアミン (31 ml) を入れ、塩化エチルオキシサルル (26 ml) をゆっくりと滴下した。得られた反応液を-10°Cまでゆっくりと昇温し氷水を加えた。酢酸エチルで抽出後、水洗し、硫酸

マグネシウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル-エタノール）を行い白色固体 4.0 g（収率 6.9%）を得た。

IR (KBr): 3590, 3310, 3140, 2980, 1735, 1680, 1645, 1595, 1555 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.32 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 4.31 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 6.07 (2H, brs), 7.77 (2H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.85 (2H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 10.87 (1H, brs), 12.05 (1H, brs)

(2) 5-アミノ-3-〔4-(エトキサリルアミノ)フェニル〕-1-〔メチルアミノ(チオカルボニル)〕-1H-1, 2, 4-トリアゾール

実施例 1-(3) の合成の手法により行った。試薬として、上記 (1) で得られた化合物 (4.0 g)、イソチオシアン酸メチル (15 g) 及びジメチルスルホキシド (32 ml) を用いた。反応後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル）を行い、黄色固体 1.3 g（収率 26%）を得た。これを再結晶（酢酸エチル）し、淡黄色結晶を得た。

融点: 203 ~ 205 $^{\circ}\text{C}$

IR (KBr): 3300, 3050, 2970, 1730, 1700, 1640, 1615, 1595, 1530, 1500 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.33 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 3.09 (3H, brs), 4.32 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 7.88 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.02 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.34 (2H, brs), 10.02 (1H, brs), 10.97 (1H, brs)

実施例 14: 5-アミノ-1-〔メチルアミノ(チオカルボニル)〕-3-〔4-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル〕-1H-1, 2, 4-トリアゾール

(1) 3-アミノ-5-〔4-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル〕-1H-1, 2, 4-トリアゾール

実施例 2-(3) で得られた化合物 (3.26 g)、ジメチルホルムアミド (75 ml)、塩酸ピリジン (17.9 g) 及びアジ化ナトリウム (9.9 g) の反応液を、100 $^{\circ}\text{C}$ で 52 時間攪拌した。反応液をろ過した後、ろ液をシリカゲ

ルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム-メタノール）に付し白色固体 2.40 g（収率 63%）を得た。

I R (KBr): 3250, 3100, 2750, 1700, 1650, 1540 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 6.14 (2H, brs), 7.97 - 8.14 (4H, m), 12.2 (1H, brs)

(2) 5-アミノ-1-[メチルアミノ(チオカルボニル)]-3-[4-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル]-1H-1,2,4-トリアゾール

実施例 1-(3) の合成の手法により行った。試薬として、上記(1)で得られた化合物(2.18 g)、イソチオシアン酸メチル(1.41 g)、ピリジン(100 ml)及びジメチルホルムアミド(2 ml)を用いた。反応後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム-メタノール）、再結晶（メタノール）を行い白色結晶 200 mg（収率 6.6%）を得た。

融点: 275~285°C（分解）

I R (KBr): 3500, 3310, 3200, 3100, 2700, 1640, 1590, 1535, 1500 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 3.10 (3H, d, $J=4.6\text{Hz}$), 8.16 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 8.24 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 8.38 (2H, brs), 10.1 - 10.2 (1H, m)

実施例 15: 5-アミノ-1-[メチルアミノ(チオカルボニル)]-3-(4-フェニルフェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール

(1) 4-フェニル安息香酸メチル

実施例 7-(1) の合成手法により行った。試薬として、4-フェニル安息香酸(25.5g)、1,2-ジクロロエタン(110ml)、メタノール(50ml)及び濃硫酸(2.5 ml)を用い、白色固体 26.3g（収率 96%）を得た。

I R (KBr): 1700, 1600 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.88 (3H, s), 7.36 - 7.60 (3H, m), 7.74 (2H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 7.83 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 8.05 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$)

(2) 3-アミノ-5-(4-フェニルフェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール

実施例 7-(2) の合成手法により行った。試薬として、上記(1)で得られた化合物(15.2g)、メタノール(220ml)、金属ナトリウム(6.74g)及びアミノグアニ

ジン硝酸塩(40.2g)を用い、白色固体11.1g(収率66%)を得た。

I R (KBr): 3300, 2800, 1620, 1520 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 6.02(2H, brs), 7.27 - 7.75(4H, m), 7.92(2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 11.8 - 12.5(1H, brs)

(3)5-アミノ-1-[メチルアミノ(チオカルボニル)]-3-(4-フェニルフェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール

実施例7-(3)の合成手法により行った。試薬として、上記(2)で得られた化合物(6.11g)、1N水酸化ナトリウム水溶液(25.9ml)、イソチオシアン酸メチル(2.84g)及びテトラヒドロフラン(15ml)を用いた。反応後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム)、再結晶(クロロホルム)を行い白色結晶2.90g(36%)を得た。

融点: 275 ~ 277 $^{\circ}\text{C}$

I R (KBr): 3250, 3000, 1725, 1645, 1520, 1500 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 3.10(3H, s), 7.30 - 7.58(3H, m), 7.75(2H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 7.82(2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 8.14(2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 8.36(2H, brs), 10.1(1H, brs)

実施例16:5-アミノ-3-(2,4-ジクロロフェニル)-1-[メチルアミノ(チオカルボニル)]-1H-1,2,4-トリアゾール

(1) 2, 4-ジクロロ安息香酸メチル

実施例7-(1)の合成の手法により行った。試薬として、2, 4-ジクロロ安息香酸(25.0g)、1, 2-ジクロロエタン(50ml)、メタノール(40ml)、濃硫酸(2.0ml)を用い、無色透明液体24.5g(収率91%)を得た。

I R (KBr): 3080, 2910, 1720, 1580, 1545 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.87(3H, s), 7.57(1H, dd, $J=8.4, 2.0\text{Hz}$), 7.78(1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.86(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$)

(2)3-アミノ-5-(2,4-ジクロロフェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール

実施例7-(2)の合成の手法により行った。試薬として、上記(1)で得られた化合物(10.0g)、メタノール(210ml)、ナトリウムメトキシド(10.4g)及びアミ

ノグアニジン硝酸塩(26.5g)を用い、白色固体1.45g(収率13%)を得た。

I R (KBr): 3400, 3110, 1635, 1580, 1570, 1550, 1535 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 6.15(2H, brs), 7.40 - 7.52(1H, m), 7.65(1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.84(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 12.3(1H, brs)

(3)5-アミノ-3-(2,4-ジクロロフェニル)-1-[メチルアミノ(チオカルボニル)]-1H-1,2,4-トリアゾール

実施例7-(3)の合成の手法により行った。試薬として、上記(2)で得られた化合物(968mg)、1N水酸化ナトリウム水溶液(4.23ml)、イソチオシアン酸メチル(715mg)及びテトラヒドロフラン(5ml)を用いた。反応後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム)、再結晶(クロロホルム)を行い白色結晶675mg(収率35%)を得た。

融点: 192 ~ 193 $^{\circ}\text{C}$ (分解)

I R (KBr): 3400, 3250, 1650, 1590, 1550, 1515, 1500 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 3.07(3H, s), 7.56(1H, dd, $J=8.4, 2.1\text{Hz}$), 7.77(1H, d, $J=2.1\text{Hz}$), 7.90(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 8.36(2H, brs), 9.97(1H, brs)

実施例17:5-アミノ-3-(3,4-ジクロロフェニル)-1-[メチルアミノ(チオカルボニル)]-1H-1,2,4-トリアゾール

(1) 3, 4-ジクロロ安息香酸メチル

実施例7-(1)の合成の手法により行った。試薬として、3,4-ジクロロ安息香酸(25.4g)、1,2-ジクロロエタン(80ml)、メタノール(40ml)及び濃硫酸(2.0ml)を用い、白色固体24.6g(収率79%)を得た。

I R (KBr): 3350, 1715, 1580, 1555 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.88(3H, s), 7.81(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.91(1H, dd, $J=8.4, 1.9\text{Hz}$), 8.09(1H, d, $J=1.9\text{Hz}$)

(2)3-アミノ-5-(3,4-ジクロロフェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール

実施例7-(2)の合成の手法により行った。試薬として、上記(1)で得られた化合物(10.2g)、メタノール(225ml)、金属ナトリウム(4.6g)及びアミノグアニジン硝酸塩(27.2g)を用い、白色固体11.1g(収率79%)を得た。

I R (KBr): 3400, 3280, 3150, 2700, 1900, 1630, 1600, 1580, 1515 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 6.24(2H, brs), 7.68(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.84(1H, dd, $J=8.4, 1.9\text{Hz}$), 8.00(1H, d, $J=1.9\text{Hz}$), 12.4(1H, brs)

(3)5-アミノ-3-(3,4-ジクロロフェニル)-1-[メチルアミノ(チオカルボニル)]-1H-1,2,4-トリアゾール

実施例7-(3)の合成の手法により行った。試薬として、上記(2)で得られた化合物(5.15g)、1N水酸化ナトリウム水溶液(22.5ml)、イソチオシアン酸メチル(5.12g)及びテトラヒドロフラン(20ml)を用いた。反応後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム)、再結晶(クロロホルム)を行い白色結晶2.98g、(収率44%)を得た。

融点: 216 ~ 218 $^{\circ}\text{C}$ (分解)

I R (KBr): 3250, 3000, 1660, 1520 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 3.09(3H, s), 7.79(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.96(1H, dd, $J=8.4, 1.9\text{Hz}$), 8.22(1H, d, $J=1.9\text{Hz}$), 8.38(2H, brs), 10.16(1H, brs)

実施例18:5-アミノ-3-(4-クロロ-2-メトキシフェニル)-1-[メチルアミノ(チオカルボニル)]-1H-1,2,4-トリアゾール

(1)4-クロロ-2-メトキシ安息香酸メチル

60% 油性水素化ナトリウム(3.4g)のジメチルホルムアミド(25ml)懸たく液中に、氷冷下で、4-クロロサリチル酸(7.33g)を加え、室温で1時間攪拌した。攪拌後、ヨウ化メタン(25g)を滴下し、50 $^{\circ}\text{C}$ で1時間反応し、エーテルで抽出した。抽出液を水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)を行い、無色透明液体6.60g(収率77.4%)を得た。

I R (neat): 2940, 1725, 1595, 1570 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 3.79(3H, s), 3.86(3H, s), 7.09(1H, d, $J=8.3, 1.8\text{Hz}$), 7.25(1H, d, $J=1.8\text{Hz}$), 7.68(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$)

(2)5-アミノ-3-(4-クロロ-2-メトキシフェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール

02 (2H, t, $J=6.3\text{Hz}$), 4.18 (2H, t, $J=6.5\text{Hz}$), 7.07 (1H, dd, $J=8.3, 1.9\text{Hz}$), 7.21 (1H, d, $J=1.9\text{Hz}$), 7.67 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$)

(2)5-アミノ-3-(4-クロロ-2-n-プロポキシフェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール

実施例7-(2)の合成の手法により行った。試薬として、上記(1)で得られた化合物(7.63g)、メタノール(100ml)、金属ナトリウム(2.87g)及びアミノグアニジン塩酸塩(13.8g)を用い、淡赤色固体6.56g(収率83%)を得た。

IR (KBr): 3400, 3200, 2960, 2870, 1630, 1600, 1580, 1540 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0.95 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.62 - 1.96 (2H, m), 3.80 - 4.40 (2H, m), 4.90 - 6.10 (2H, m), 7.06 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.20 (1H, brs), 7.60 - 8.0 (1H, m), 11.8 - 12.5 (1H, m)

(3)5-アミノ-3-(4-クロロ-2-n-プロポキシフェニル)-1-[メチルアミノ(チオカルボニル)]-1H-1,2,4-トリアゾール

実施例7-(3)の合成の手法により行った。試薬として、上記(2)で得られた化合物(6.22g)、0.9N水酸化ナトリウム水溶液(36 ml)、イソチアン酸メチル(2.7g)及びテトラヒドロフラン(25ml)を用いた。反応後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム)、再結晶(酢酸エチル)を行い、白色結晶2.06g(収率26%)を得た。

融点: 136 ~ 138 $^{\circ}\text{C}$ (分解)

IR (KBr): 3300, 3050, 2950, 2870, 1655, 1595, 1570, 1560, 1515 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0.97 (3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.60 - 1.83 (2H, m), 3.07 (3H, s), 4.02 (2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 7.08 (1H, dd, $J=8.3, 1.9\text{Hz}$), 7.20 (1H, d, $J=1.9\text{Hz}$), 7.71 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 8.22 (2H, brs), 9.78 (1H, brs)

実施例20:5-アミノ-3-(3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-[メチルアミノ(チオカルボニル)]-1H-1,2,4-トリアゾール

(1)3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシ安息香酸メチル

3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシ安息香酸(15.0g)及びトリエチルアミン(8.36ml)のジクロロメタン(100ml)溶液中に、塩化チオニル(4.81ml)、ジメ

実施例 7-(2) の合成の手法により行った。試薬として、上記(1) で得られた化合物(6.40g)、メタノール(120ml)、金属ナトリウム(2.94g) 及びアミノグアニジン塩酸塩(14.1g) を用い、淡赤色固体6.77g(収率94%) を得た。

I R (KBr) : 3380, 3300, 3200, 2940, 1635, 1600, 1580, 1540 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 3.92 (3H, s), 5.36 (2H, brs), 7.09 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.20 (1H, s), 7.70 - 8.05 (1H, m), 12.51 (1H, brs)

(3)5-アミノ-3-(4-クロロ-2-メトキシフェニル)-1-[メチルアミノ(チオカルボニル)]-1H-1,2,4-トリアゾール

実施例 7-(3) の合成の手法により行った。試薬として、上記(2) で得られた化合物(6.37g)、0.9N水酸化ナトリウム水溶液(40ml)、イソチオシアン酸メチル(3.11g)、テトラヒドロフラン(30ml)を用いた。反応後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム)を行い、固体3.39g(収率40%)を得た。これを再結晶(酢酸エチル)し白色結晶(1.80g)を得た。

融点: 165 ~ 167 $^{\circ}\text{C}$ (分解)

I R (KBr) : 3300, 3080, 1640, 1595, 1580, 1530, 1510 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 3.07 (3H, s), 3.85 (3H, s), 7.10 (1H, dd, $J=8.2, 1.9\text{Hz}$), 7.22 (1H, d, $J=1.9\text{Hz}$), 7.74 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 8.25 (2H, brs), 9.87 (1H, brs)

実施例19:5-アミノ-3-(4-クロロ-2-n-プロポキシフェニル)-1-[メチルアミノ(チオカルボニル)]-1H-1,2,4-トリアゾール

(1)4-クロロ-2-n-プロポキシ安息香酸 n-プロピル

実施例18-(1) の合成の手法により行った。試薬として、4-クロロサリチル酸(8.5g)、60% 油性水素化ナトリウム(4.5g)、ヨウ化n-プロピル(50g)、テトラヒドロフラン(30ml)及びジメチルホルムアミド(25ml)を用い、90 $^{\circ}\text{C}$ で1時間反応を行った。反応後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサノン酢酸エチル)を行い、無色透明液体7.63g(収率63%)を得た。

I R (neat) : 2950, 2860, 1725, 1700, 1590, 1570 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0.80 - 1.10 (6H, m), 1.53 - 1.86 (4H, m), 4.

ロマトグラフィー(クロロホルム)を行い、淡黄色固体13.6g(収率33%)を得た。

I R(KBr): 3220, 2900, 1640, 1500 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.44(18H, s), 3.12(3H, d), 3.28(3H, s), 3.5 - 3.65(2H, m), 3.8 - 3.95(2H, m), 4.96(2H, s), 7.98(2H, s), 8.36(2H, brs), 9.9 - 10.1(1H, m)

(5)5-アミノ-3-(3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-[メチルアミノ(チオカルボニル)]-1H-1,2,4-トリアゾール

上記(4)で得られた化合物(7.5g)にトリフルオロ酢酸(9.0ml)を徐々に加え室温で30分間攪拌した。反応中に析出した粉末をろ取後、飽和重曹水に加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮後、再結晶(クロロホルム)を行い、白色結晶5.84g(収率97%)を得た。

融点: 296 ~ 298 $^{\circ}\text{C}$

I R(KBr): 3250, 2900, 1650, 1510 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.43(18H, s), 3.10(3H, s), 7.36(1H, brs), 7.86(2H, s), 8.32(2H, brs), 9.90(1H, brs)

実施例21: 5-アミノ-3-(2-カルボキシ-4,5-ジクロロフェニル)-1-[メチルアミノ(チオカルボニル)]-1H-1,2,4-トリアゾール

(1)2-(3-アミノ-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-4,5-ジクロロ安息香酸

4,5-ジクロロフタル酸無水物(25.6g)及び乾燥メタノール(110ml)の溶液を室温で1時間、加熱還流で1時間攪拌し4,5-ジクロロフタル酸モノメチルエステルのメタノール溶液を調製した。別途、実施例7-(2)の手法により、ナトリウム(13.5g)及びメタノール(890ml)より実施例7-(2)の手法に従いナトリウムメトキシド溶液を調製し、アミノグアニジン塩酸塩(64.9g)を加えた。室温で30分間攪拌後、先に合成したフタル酸モノメチルエステルのメタノール溶液を加え、加熱還流下42時間攪拌した。反応後、反応液を氷水にあげ、攪拌しながら3N塩酸を滴下して中性とした。このとき析出してきた固体をろ取し黄色固体(31

チルホルムアミド(0.05ml)を滴下し、還流下、1時間攪拌した。得られた反応液にメタノール(20ml)を滴下し、さらに還流下、10分間攪拌した。反応後、有機層を1N塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、淡黄色固体15.5g(収率98%)を得た。

I R (KBr): 3550, 3400, 2950, 1700, 1600 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.46(18H, s), 3.88(3H, s), 5.67(1H, brs), 7.90(2H, s)

(2) 3,5-ジ-tert-ブチル-4-メトキシエトキシメトキシ安息香酸メチル

上記(1)で得られた化合物(33.1g)のテトラヒドロフラン(150ml)溶液中に、氷冷下、60%油性水素化ナトリウム(5.5g)、続いて塩化メトキシエトキシメチル(17.1ml)をゆっくり滴下し、還流下、2時間攪拌した。反応後、エーテルで抽出し水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥し、定量的に淡茶色液体を得た。

I R (KBr): 2900, 1720, 1600 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.46(18H, s), 3.43(3H, s), 3.66(2H, t, $J=5.0\text{Hz}$), 3.90(3H, s), 4.02(2H, t, $J=5.0\text{Hz}$), 5.01(2H, s), 7.97(2H, s)

(3) 3-アミノ-5-(3,5-ジ-tert-ブチル-4-メトキシエトキシメトキシフェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール

実施例7-(2)の合成の手法により行った。試薬として、上記(1)で得られた化合物(48.6g)、メタノール(300ml)、金属ナトリウム(13.1g)及びアミノグアニジン塩酸塩(62.7g)を用い、淡黄色固体37.1g(収率69%)を得た。

I R (KBr): 3300, 3150, 2900, 1630, 1610, 1530 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.42(18H, s), 3.28(3H, s), 3.5 - 3.6(2H, m), 3.9 - 3.91(2H, m), 4.94(2H, s), 5.98(2H, s), 7.82(2H, s), 11.90(1H, s)

(4) 5-アミノ-3-(3,5-ジ-tert-ブチル-4-メトキシエトキシメトキシフェニル)-1-[メチルアミノ(チオカルボニル)]-1H-1,2,4-トリアゾール

実施例7-(3)の合成の手法により行った。試薬として、上記(3)で得られた化合物(35.0g)、1N水酸化ナトリウム水溶液(93.0ml)、イソチオシアン酸メチル(10.2g)及びテトラヒドロフラン(50ml)を用いた。反応後、シリカゲルカラムク

.5g)を得た。得られた固体は精製せずに次の反応に用いた。

(2)5-アミノ-3-(2-カルボキシ-4,5-ジクロロフェニル)-1-[メチルアミノ(チオカルボニル)]-1H-1,2,4-トリアゾール

実施例7-(3)の合成の手法により行った。試薬として、上記(1)で得られた固体(15.4g)、1N水酸化ナトリウム水溶液(80ml)、テトラヒドロフラン(30ml)及びイソチオシアン酸メチル(6.26g)を用いた。室温で2時間攪拌した後、析出してきた白色結晶をろ取し、目的物のナトリウム塩(4.12g)を得た。得られたナトリウム塩(3.63g)及び水(60ml)の懸濁液を3N塩酸でpH3とし2時間攪拌後、析出した結晶をろ取し、白色結晶2.21g(4,5-ジクロロフタル酸無水物より収率11%)を得た。

融点: > 300°C

IR (KBr): 3330, 3250, 3100, 2400, 1820, 1640, 1625, 1595, 1520 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 3.06 (3H, d, $J=4.5\text{Hz}$), 7.90 (1H, s), 8.04 (1H, s), 8.31 (2H, brs), 9.90 - 10.13 (1H, m)

実施例22: 5-アミノ-3-(2-フリル)-1-[メチルアミノ(チオカルボニル)]-1H-1,2,4-トリアゾール

(1)3-アミノ-5-(2-フリル)-1H-1,2,4-トリアゾール

実施例7-(2)の合成の手法により行った。試薬として、2-焦性粘液酸メチル(15.0g)、メタノール(250ml)、金属ナトリウム(10.9g)及びアミノグアニジン塩酸塩(52.6g)を用いた。反応後、反応液を氷水(100ml)に注ぎ、3N塩酸でpHを3~4にし、溶媒(水及びメタノール)を減圧下留去した。メタノールを加え抽出し、不溶性の無機塩をろ去した。ろ液を減圧下濃縮し、そのまま次の反応に用いた。

(2)5-アミノ-3-(2-フリル)-1-[メチルアミノ(チオカルボニル)]-1H-1,2,4-トリアゾール

実施例7-(3)の合成の手法により行った。試薬として、上記(1)で得られた化合物、1N水酸化ナトリウム水溶液(30.7ml)、イソチオシアン酸メチル(11.0g)及びテトラヒドロフラン(60ml)を用いた。反応後、3N塩酸で中和し、析出した固体

をろ取し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム）、再結晶（クロロホルム）を行い、白色結晶3.68g（2-焦性粘液酸メチルより収率16%）を得た。

融点: 173 ~ 175 °C

I R (KBr): 3300, 3050, 1650, 1620 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 3.07(3H, s), 6.67(1H, dd, $J=3.4, 1.8\text{Hz}$), 7.00(1H, d, $J=3.4\text{Hz}$), 7.86(1H, d, $J=1.8\text{Hz}$), 8.35(2H, brs), 9.96(1H, brs)

実施例23: 5-アミノ-1-[メチルアミノ(チオカルボニル)]-3-(2-チエニル)-1H-1,2,4-トリアゾール

(1)2-チオフェンカルボン酸メチル

実施例7-(1)の合成の手法により行った。試薬として、2-チオフェンカルボン酸(25.0g)、1,2-ジクロロエタン(120ml)、メタノール(23.7ml)及び濃硫酸(0.8ml)を用い、淡黄色透明液体24.9g(収率90%)を得た。

I R (Neat): 1700, 1520 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.89(3H, s), 7.09(1H, dd, $J=5.0, 3.7\text{Hz}$), 7.55(1H, dd, $J=5.0, 1.0\text{Hz}$), 7.79(1H, dd, $J=3.7, 1.0\text{Hz}$)

(2)3-アミノ-5-(2-チエニル)-1H-1,2,4-トリアゾール

実施例7-(2)の合成の手法により行った。試薬として、上記(1)で得られた化合物(15.0g)、メタノール(250ml)、金属ナトリウム(9.7g)及びアミノグアニジン塩酸塩(46.7g)を用いた。還流下24時間攪拌し、反応液を氷水に注ぎ、3N塩酸でpHを3~4にし、溶媒（水およびメタノール）を減圧下留去した。メタノールを加え抽出し、不溶性の無機塩をろ去した。ろ液を減圧下濃縮し、そのまま次の反応に用いた。

(3)5-アミノ-1-[メチルアミノ(チオカルボニル)]-3-(2-チエニル)-1H-1,2,4-トリアゾール

実施例7-(3)の合成の手法により行った。試薬として、上記(2)で得られた化合物、1N水酸化ナトリウム(99.3ml)、イソチオシアン酸メチル(9.90g)及びテトラヒドロフラン(50ml)を用いた。反応後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム）、再結晶（クロロホルム）を行い、白色結晶2.94g(収率13%)

を得た。

融点: 170~172 °C

I R (KBr): 3300, 1650, 1520 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 3.08(3H, s), 7.1 - 7.3(1H, m), 7.66(1H, d, $J=3.4\text{Hz}$), 7.71(1H, d, $J=5.0\text{Hz}$), 8.36(2H, brs), 9.91(1H, brs)

実施例24: 5-アミノ-1-[メチルアミノ(チオカルボニル)]-3-(4-ピリジル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール

(1) イソニコチン酸 2-アミジノヒドラジド

実施例1-(1)の合成の手法により行った。試薬として、イソニコチン酸ヒドラジド(5.17g)、硫酸メチルイソチオ尿素(10.5g)、水酸化ナトリウム(1.54g)及び水(80ml)を用い、室温で反応後、定量的に白色結晶を得た。

融点: 199~201 °C

I R (KBr): 3160, 1648, 1597, 1520 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 6.93(2H, brs), 7.06(2H, brs), 7.85 - 7.93(2H, m), 8.48 - 8.51(2H, m), 10.5(1H, brs)

(2) 3-アミノ-5-(4-ピリジル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール

実施例1-(2)の合成の手法により行った。試薬として、上記(1)で得られた化合物(6.75g)を用い、白色結晶4.76g(収率78%)を得た。

融点: 280~282 °C

I R (KBr): 3360, 3100, 2920, 2770, 1667, 1610 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 6.18(2H, brs), 7.79(2H, d, $J=5.8\text{Hz}$), 8.60(2H, d, $J=5.8\text{Hz}$), 12.36(1H, brs)

(3) 5-アミノ-1-[メチルアミノ(チオカルボニル)]-3-(4-ピリジル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール

実施例1-(3)の合成の手法により行った。試薬として、上記(2)で得られた化合物(1.50g)、イソチオシアン酸メチル(1.19g)及びジメチルスルホキシド(15ml)を用いた。反応後、シリカゲルカラムクロマトグラ

フィー（クロロホルム-メタノール）を行い、白色固体 550 mg（収率 25%）を得た。これを再結晶（メタノール）し白色結晶を得た。

融点：187.5～188.5℃

I R (KBr): 3300, 3030, 1636, 1611, 1518 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 3.11 (3H, d, $J=4.6\text{Hz}$), 7.92 - 7.94 (2H, m), 8.39 (2H, brs), 8.72 - 8.74 (2H, m), 10.10 - 10.18 (1H, m)

実施例25: 5-アミノ-3-(6-クロロ-3-ピリジル)-1-[メチルアミノ(チオカルボニル)]-1H-1,2,4-トリアゾール

(1)6-クロロニコチン酸 2-アミジノヒドラジド

6-クロロニコチン酸(10.0g)のジクロロメタン(100ml)溶液中に、ジメチルホルムアミド(10ml)、塩化チオニル(5.1ml)を滴下し、還流下1時間攪拌した。得られた反応液を氷冷下、アミノグアニジニウム塩酸塩(24.6g)の2.2N水酸化ナトリウム水溶液(100ml)中に滴下した。滴下後、同温度で10分間攪拌、析出した淡褐色固体6.87g(収率51%)をろ取した。

I R (KBr): 3150, 1650, 1580 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 6.65 (2H, brs), 7.01 (2H, brs), 7.40 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 8.28 (1H, dd, $J=8.0, 2.0\text{Hz}$), 8.89 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$)

(2)5-アミノ-3-(6-クロロ-3-ピリジル)-1-[メチルアミノ(チオカルボニル)]-1H-1,2,4-トリアゾール

実施例1-(2)の合成の手法により行った。試薬として、上記(1)で得られた化合物(5.4g)及びジメチルスルホキシド(50ml)を用い、180℃で1時間攪拌した。反応後、反応液を氷冷し、そのまま次の反応に用いた。チオ尿素体への変換は、実施例7-(3)の合成の手法により行った。試薬として前述した溶液、1N水酸化ナトリウム水溶液(20ml)及びイソチオシアン酸メチル(1.5g)を用いた。反応後、3N塩酸で中和し、析出した粉末をろ取し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム）、再結晶（クロロホルム）を行い白色結晶2.9g(収率29%)を得た。

融点: 208～211℃

I R (KBr): 3300, 3050, 1640, 1520 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 3.09(3H, s), 7.69(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 8.37(1H, dd, $J=8.0, 2.0\text{Hz}$), 8.42(2H, brs), 8.99(1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 10.13(1H, brs)

実施例26: 5-アミノ-3-(5-クロロ-2-ピリジル)-1-[メチルアミノ(チオカルボニル)]-1H-1,2,4-トリアゾール

(1)2-ブロモ-5-クロロピリジン

2-アミノ-5-クロロピリジン(15.0g)の47% 臭化水素酸(18ml)溶液中に、氷冷下で臭素(18ml)を徐々に滴下した。滴下終了後、氷冷下で亜硝酸ナトリウム(20.1g)の水(100ml)溶液を徐々に滴下し、1時間攪拌した。5N水酸化ナトリウム水溶液で溶液のpHを8とし、エーテルで抽出し、亜硫酸ナトリウム水溶液、水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、淡茶色固体19.5g(収率87%)を得た。

I R (KBr): 3000, 1550 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.43(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.54(1H, dd, $J=8.0, 3.0\text{Hz}$), 8.35(1H, d, $J=3.0\text{Hz}$)

(2)5-クロロ-2-シアノピリジン

オートクレープに、上記(1)で得られた化合物(10.0g)、ジメチルホルムアミド(50ml)、シアン化銅(6.98g)、トリエチルアミン(10.9ml)及びモレキュラーシーブス4A(熱処理したもの2g)を加えた。外温200 $^{\circ}\text{C}$ とし4時間攪拌した。反応混合物に水、酢酸エチルを加え、不溶物をろ去後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)を行い、白色固体1.92g(収率27%)を得た。

I R (KBr): 3050, 2220, 1550 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.66(1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.84(1H, dd, $J=8.6, 2.0\text{Hz}$), 8.68(1H, d, $J=2.0\text{Hz}$)

(3)5-クロロ-2-ピリジンカルボン酸エチル

上記(2)で得られた化合物(3.16g)のエタノール(5ml)溶液中に、2.7N 塩酸

ーエタノール溶液(10ml)を加え、還流下2時間攪拌した。減圧下、エタノールを留去し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、酢酸エチルで抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、淡茶褐色固体4.10g(収率97%)を得た。

I R (KBr): 3400, 3050, 2980, 1710, 1570, 1555 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.45(3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 4.48(2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 7.82(1H, dd, $J=8.0, 1.4\text{Hz}$), 8.09(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 8.70(1H, d, $J=1.4\text{Hz}$)

(4)3-アミノ-5-(5-クロロ-2-ピリジル)-1H-1,2,4-トリアゾール

実施例7-(2)の合成の手法により行った。試薬として、上記(3)で得られた化合物(3.94g)、5Mナトリウムメトキシド-メタノール溶液(17ml)、メタノール(20ml)及びアミノグアニジン塩酸塩(9.39g)を用いた。還流下18時間攪拌し、メタノールを減圧下留去し、残さに水を加え、3N塩酸で水層のpHを3~4とし、析出した淡黄色固体3.40g(収率82%)を得た。

I R (KBr): 3350, 3100, 1640, 1580 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 5.93(2H, brs), 7.88(1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.96(1H, dd, $J=7.5, 2.0\text{Hz}$), 8.61(1H, d, $J=2.0\text{Hz}$)

(5)5-アミノ-3-(5-クロロ-2-ピリジル)-1-[メチルアミノ(チオカルボニル)]-1H-1,2,4-トリアゾール

実施例7-(3)の合成の手法により行った。試薬として、上記(4)で得られた化合物(3.39g)、1N水酸化ナトリウム水溶液(26ml)、イソチオシアン酸メチル(1.9g)、テトラヒドロフラン(30ml)を用いた。室温で5時間攪拌後、3N塩酸で中和し、析出粉末をろ取し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール)、再結晶(クロロホルム-メタノール)を行い、白色結晶917mg(収率20%)を得た。

融点: 215 ~ 225 $^{\circ}\text{C}$ (分解)

I R (KBr): 3300, 3050, 1635, 1520 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 3.09(3H, s), 8.09(1H, s), 8.09(1H, s), 8.34(2H, brs), 8.72(1H, s), 10.11(1H, brs)

実施例27: 5-アミノ-1-〔メチルアミノ(チオカルボニル)〕-3-(1-ナフチル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール

(1) 1-ナフトエ酸メチル

実施例7-(1)の合成手法により行った。試薬として、1-ナフトエ酸(4.97g)、メタノール(10ml)、1, 2-ジクロロエタン(12ml)及び濃硫酸(0.6ml)を用い、60℃で17時間攪拌した。反応後、エーテル抽出し、薄黄色透明液体4.35g(収率87%)を得た。

IR (KBr): 3600, 3050, 2930, 1710, 1595, 1575, 1510 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 3.95 (3H, s), 7.56 - 7.76 (3H, m), 8.02 - 8.28 (3H, m), 8.76 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$)

(2) 1-ナフトエ酸ヒドラジド

実施例2-(1)の合成の手法により行った。試薬として、上記(1)で得られた化合物(43.1g)、ヒドラジーン-水和物(200ml)及びエタノール(80ml)を用い、反応後、定量的に白色固体を得た。

IR (KBr): 3400, 3280, 1640, 1600, 1585, 1520 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 4.60 (2H, brs), 7.49 - 7.63 (4H, m), 7.93 - 8.08 (2H, m), 8.15 - 8.25 (1H, m), 9.69 (1H, brs)

(3) 1-ナフトエ酸 2-アミジノヒドラジド

実施例1-(1)の合成の手法により行った。試薬として、上記(2)で得られた化合物(18.3g)、硫酸メチルイソチオ尿素(81.6g)、水酸化ナトリウム(11.7g)、水(90ml)及びメタノール(180ml)を用い、60℃で48時間反応後、黄色固体39.7gを得た。得られた固体のうち21.2gを次の反応に用いた。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 5.46 (2H, brs), 6.71 (1H, brs), 7.47 (1H, brs), 7.5 - 8.4 (7H, m), 9.0 - 10.1 (1H, brs)

(4) 3-アミノ-5-(1-ナフチル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール

実施例1-(2)の合成の手法により行った。試薬として、上記(3)で得られた化合物(21.2g)を用い、黄色固体13.6gを得た。得られた化合物

はそのまま次の反応に用いた。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 6.99 (2H, brs), 7.4 - 8.3 (6H, m), 9.05 - 9.33 (1H, m), 12.2 (1H, m)

(5) 5-アミノ-1-[メチルアミノ(チオカルボニル)]-3-(1-ナフチル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール

実施例1-(3)の合成の手法により行った。試薬として、上記(4)で得られた化合物(13.6g)、イソチオシアン酸メチル(25g)及びジメチルスルホキシド(60ml)を用いた。反応後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)、再結晶(酢酸エチル)を行い、白色結晶844mg(1-ナフトエ酸ヒドラジドより収率8.9%)を得た。

融点: 182~183°C

IR (KBr): 3350, 3300, 3010, 1640, 1580, 1520 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 3.14 (3H, d, $J=4.7\text{Hz}$), 7.52 - 7.67 (3H, m), 8.00 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 8.06 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 8.22 (1H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 8.37 (2H, brs), 9.13 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 10.0 - 10.15 (1H, m)

実施例28: 5-アミノ-3-(4-クロロ-1-ナフチル)-1-[メチルアミノ(チオカルボニル)]-1H-1, 2, 4-トリアゾール

(1)1-アセチル-4-クロロナフタレン

塩化アルミニウム(54.5g)及びジクロロメタン(250ml)中に、氷冷下、1-クロロナフタレン(47ml)を10分間かけて滴下した。得られた反応液を20分攪拌後、塩化アセチル(25ml)を40分かけて滴下し、室温で4時間、還流下20分攪拌した。反応液を室温に戻し、1N塩酸(300ml)に注ぎ、ジクロロメタンで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)を行い、赤褐色液体37.3g(収率55%)を得た。

IR (Neat): 3080, 3000, 1675, 1560, 1505 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.74(3H, s), 7.73 - 7.79(2H, m), 7.81(1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 8.10(1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 8.27 - 8.32(1H, m), 8.64 - 8.70(1H, m)

(2) 4-クロロ-1-ナフトエ酸

上記(1) で得られた化合物(8.33g) 及び5%次亜塩素酸ナトリウム水溶液(380ml) を、還流下44時間攪拌した。反応液を室温に戻し、濃塩酸(10ml)を滴下し、析出した固体をろ取した。得られた固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサノ-酢酸エチル) に付し赤褐色固体1.96g(収率23%)を得た。

IR (KBr): 3400, 3000, 2600, 1680, 1565, 1505 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 7.72 - 7.87(3H, m), 8.11(1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 8.27 - 8.37(1H, m), 8.90 - 9.0(1H, m)

(3) 4-クロロ-1-ナフトエ酸メチル

実施例7-(1) の合成の手法により行った。試薬として、上記(2) で得られた化合物(1.93g)、1,2-ジクロロエタン(50ml)、メタノール(25ml)及び濃硫酸(1.8ml)を用い、赤褐色固体1.99g(収率96%)を得た。

IR (KBr): 3350, 1710, 1560, 1500 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 3.96(3H, s), 7.74 - 7.88(3H, m), 8.11(1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 8.28 - 8.39(1H, m), 8.77 - 8.90(1H, m)

(4) 3-アミノ-5-(4-クロロ-1-ナフチル)-1H-1,2,4-トリアゾール

実施例7-(2) の合成の手法により行った。試薬として上記(3) で得られた化合物(1.90g)、メタノール(20ml)、金属ナトリウム(810mg) 及びアミノグアニジン硝酸塩(4.8g)を用い、褐色固体(2.27g)を得た。得られた化合物はそのまま次の反応に用いた。

(5) 5-アミノ-3-(4-クロロ-1-ナフチル)-1-[メチルアミノ(チオカルボニル)]-1H-1,2,4-トリアゾール

実施例7-(3) の合成の手法により行った。試薬として、上記(4) で得られた化合物(2.19g)、1N水酸化ナトリウム水溶液(10.0ml)、イソチオシアン酸メチル(1.38g) 及びテトラヒドロフラン(10ml)を用いた。反応後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム)、再結晶(クロロホルム)を行い、白色結晶135mg(4-クロロ-1-ナフトエ酸メチルより収率5%)を得た。

融点: 270 ~ 272 $^{\circ}\text{C}$

I R (KBr): 3300, 3080, 1660, 1570, 1515 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 3.13(3H, s), 7.62 - 7.90(3H, m), 8.20(1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 8.25 - 8.50(3H, m), 9.2 - 9.3(1H, m), 10.2(1H, brs)

実施例29: 5-アミノ-1-[メチルアミノ(チオカルボニル)]-1H-1,2,4-トリアゾール

実施例1-(3)の合成の手法により行った。試薬として、3-アミノ-1H-1,2,4-トリアゾール(3.91g)、ジメチルホルムアミド(20ml)及びイソチオシアン酸メチル(3.41g)を用いた。反応後、析出物をろ去し、酢酸エチルで抽出した。抽出後、得られた白色固体を、エタノール、酢酸エチルから再結晶を行い、黄色結晶1.34g(収率18%)を得た。

融点: 184 ~ 185 $^{\circ}\text{C}$

I R (KBr): 3420, 3310, 1634, 1520 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 3.04 (3H, s), 7.63 (1H, s), 8.18 (2H, brs), 10.02 (1H, brs)

実施例30: 5-アミノ-3-メチル-1-[メチルアミノ(チオカルボニル)]-1H-1,2,4-トリアゾール

(1) エチル N-シアノアセトイミデート

シアナミド(3.52g)、無水酢酸(15.7ml)及びオルト酢酸トリエチル(15.0ml)の溶液を140 $^{\circ}\text{C}$ で2.5時間攪拌した。反応後、減圧蒸留を行い、無色透明液体5.29g(収率58%)を得た。

沸点: 50~60 $^{\circ}\text{C}$ /2.5mmHg

I R (KBr): 2990, 2940, 2210, 1700, 1668, 1604 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.35 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.40 (3H, s), 4.29 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$)

(2) 3-アミノ-5-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール

上記(1)で得られた化合物(5.26g)のアセトニトリル(10ml)溶液を、0 $^{\circ}\text{C}$ に冷却し、ヒドラジン(1.6ml)を滴下した。室温で16時間攪拌後、析出結晶をろ取し、白色結晶677mg(収率 15%)を得た。

融点: 147 ~148 °C

I R (KBr) : 3380, 3300, 3180, 3030, 2800, 2710, 1632, 1596, 1542 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.06 (3H, s), 5.47 (2H, brs), 11.75(1H, brs)

(3)5-アミノ-3-メチル-1-[メチルアミノ(チオカルボニル)]-1H-1,2,4-トリアゾール

実施例1-(3)の合成の手法により行った。試薬として、上記(2)で得られた化合物(664mg)、ジメチルホルムアミド(13ml)及びイソチオシアン酸メチル(600mg)を用い、白色結晶340mg(収率29%)を得た。

融点: 180 ~181 °C

I R (KBr) : 3330, 3050, 1645, 1530 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.13 (3H, s), 3.01(3H, s), 8.11 (2H, brs), 9.86 (1H, brs)

実施例31: 3,5-ジアミノ-1-[メチルアミノ(チオカルボニル)]-1H-1,2,4-トリアゾール

実施例1-(3)の合成の手法により行った。試薬として、3,5-ジアミノ-1H-1,2,4-トリアゾール(11.0g)、ジメチルホルムアミド(100ml)及びイソチオシアン酸メチル(10.0g)を用いた。反応後、再結晶(酢酸エチル)を行い、白色粉末状結晶13.0g(収率68%)を得た。

融点: 176 ~178 °C

I R (KBr) : 3430, 3280, 1620, 1520 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.98 (3H, d, $J=4.4\text{Hz}$), 5.63 (2H, brs), 8.14 (2H, brs), 9.19 (1H, m)

実施例32:3-アセチルアミノ-5-アミノ-1-[メチルアミノ(チオカルボニル)]-1H-1,2,4-トリアゾール

実施例31で得られた化合物(3.00g)及びピリジン(25ml)中に、氷冷下無水酢酸(2.1ml)を徐々に滴下した。0°C~室温で66時間攪拌した後、析出結晶をろ取り、ヘキサン-酢酸エチルで洗浄した。乾燥後、白色粉末状結晶2.98g(収率80%)を得た。

融点: >300°C

I R (KBr) : 3370, 3320, 3230, 2810, 1676, 1638, 1582, 1520 cm^{-1}

^1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 2.10 (3H, brs), 3.04 (3H, s), 8.30 (2H, brs), 9.46 (1H, brs), 10.27 (1H, brs)

実施例33: 5-アミノ-3-[(ジメチルアミノメチリデン)アミノ]-1-[メチルアミノ(チオカルボニル)]-1H-1,2,4-トリアゾール

実施例31で得られた化合物(1.00g)、ジメチルホルムアミド(25ml)及びトリエチルアミン(1.0ml, 7.2mmol)の溶液を0°Cに冷却した。この溶液中に塩化ベンゾイル(0.70ml)を徐々に滴下した。0°C~室温で4.5時間攪拌した後、反応液を水中にあげ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下で溶媒を留去した。濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール)、再結晶(クロロホルム-メタノール)を行い、淡黄色結晶350mg(収率 27%)を得た。

融点: 184 ~188 °C

I R (KBr) : 3360, 3060, 2930, 1628, 1510

^1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 2.93 (3H, s), 2.98 (3H, d, $J=4.5\text{Hz}$), 3.05 (3H, s), 8.10 (2H, brs), 8.30 (1H, s), 9.74 (1H, m)

実施例34: 5-アミノ-3-[(エトキシメチリデン)アミノ]-1-[メチルアミノ(チオカルボニル)]-1H-1,2,4-トリアゾール

実施例31で得られた化合物(500mg)及び酢酸ジエトキシメチル(7ml)の溶液を室温で攪拌した。1時間攪拌後、析出結晶をろ取し、白色粉末状固体480mg(収率 73%)を得た。

I R (KBr) : 3350, 1642, 1620, 1523 cm^{-1}

^1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 1.30 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 3.01 (3H, s), 4.28 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 8.28 (2H, brs), 8.52 (1H, s), 9.93 (1H, brs)

実施例35: 5-アミノ-3-エトキシサルアミノ-1-[メチルアミノ(チオカルボニル)]-1H-1,2,4-トリアゾール

実施例31で得られた化合物(4.00g)、ジメチルホルムアミド(80ml)及びトリエ

チルアミン(3.9ml)を0℃に冷却した。この液中に塩化エチルオキサリル(2.7ml)を徐々に滴下し、0℃～室温で2.5時間攪拌した。攪拌後、クロロホルム(50ml)を加え0℃でさらに30分間攪拌した。反応液を水にあけ、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下で溶媒を留去し、淡黄色液体を得た。この液体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール)、再結晶(エタノール)を行い、白色粉末状結晶1.22g(収率19%)を得た。

融点: 164 ~ 165 °C

I R (KBr) : 3380, 3260, 1722, 1643, 1553 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.28 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 3.04 (3H, d, $J=3.7\text{Hz}$), 4.28 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 8.38 (2H, brs), 9.59 (1H, brs), 11.1 (1H, brs)

実施例36: 5-アミノ-3-ベンゾイルアミノ-1-[メチルアミノ(チオカルボニル)]-1H-1,2,4-トリアゾール

実施例32の合成の手法により行った。試薬として、実施例31で得られた化合物(3.00g)、ピリジン(8ml)及び無水安息香酸(2.89g)を用い、室温で6日間攪拌した。反応後、反応液を飽和重曹水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下で溶媒を留去すると黄色固形物を得た。この固形物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール)に付し、ピリジンとの混合物916mg(収率36%;目的物:ピリジン=1:1.5)を得た。さらに再結晶(クロロホルム)し白色粉末状結晶を得た。

融点: >300°C

I R (KBr) : 3420, 3270, 3120, 1698, 1631, 1590, 1538, 1508 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 3.06 (3H, s), 7.51 (2H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 7.60 (1H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 7.95 (2H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 8.33 (2H, brs), 9.64 (1H, brs), 10.74 (1H, brs)

実施例37: 5-アミノ-3-[(N-ベンジリデン)アミノ]-1-[メチルアミノ(チオカルボニル)]-1H-1,2,4-トリアゾール

実施例31で得られた化合物(3.00g)、エタノール(100ml)、ベンズアルデヒド

(1.99g) 及びDL-シヨウノウ-10-スルホン酸(110mg) を60°Cのオイルバスで5時間加熱撹拌した。反応後、室温まで冷却し、析出結晶をろ取し、エタノールで洗浄し、乾燥後、淡黄色結晶2.13g(収率 47%) を得た。

融点: 183 ~185 °C

I R (KBr) : 3320, 3180, 1635, 1502 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 3.05 (3H, s), 7.56 (2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 7.62 (1H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 7.99 (2H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 8.36 (2H, brs), 9.16 (1H, s), 10.12 (1H, brs)

実施例38: 5-アミノ-3-アニリノ-1-[メチルアミノ(チオカルボニル)]-1H-1,2,4-トリアゾール

(1)N-フェニル-N'-シアノ-0-フェニルイソ尿素

アニリン(7.82g)、2-プロパノール(160ml) 及びジフェニルシアノカルボンイミダート(20.0g) を、室温で2時間撹拌した。反応後、析出結晶をろ取し、2-プロパノールで洗浄し、乾燥後、白色結晶17.6g(収率 91%) を得た。

融点: 190 ~191 °C

I R (KBr) : 3420, 3140, 2190, 1634, 1597, 1583 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 7.22 - 7.33 (4H, m), 7.37 - 7.52 (6H, m), 10.83 (1H, brs)

(2)3-アミノ-5-アニリノ-1H-1,2,4-トリアゾール

上記(1) で得られた化合物(10.0g)、メタノール(160ml) 及びヒドラジン-水和物(2.1ml) を、室温で2時間撹拌した。反応後、溶媒を留去し、析出結晶をろ取した。得られた結晶を2-プロパノールで洗浄し、乾燥後、淡褐色結晶4.86g(収率 66%) を得た。

融点: 158 ~159 °C

I R (KBr) : 3340, 3210, 1654, 1603, 1568, 1541 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 5.81 (2H, brs), 6.71 (1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 7.15 (2H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 7.48 (2H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 8.54 (1H, brs), 11.10 (1H, brs)

(3)5-アミノ-3-アニリノ-1-[メチルアミノ(チオカルボニル)]-1H-1,

2.4 - トリアゾール

実施例 1-(3) の合成手法により行った。試薬として、上記(2) で得られた化合物(3.86g)、ジメチルホルムアミド(50ml)及びイソチオシアン酸メチル(1.81g)を用いた。室温で6日間反応後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール)、再結晶(クロロホルム)に付し白色結晶961mg(収率18%)を得た。

融点: 196 ~198 °C

IR (KBr): 3400, 3300, 1628, 1518 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 3.09 (3H, s), 6.87 (1H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 7.25 (2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 7.65 (2H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 8.30 (2H, brs), 9.21 (1H, brs), 9.43 (1H, brs)

実施例39: 5-アミノ-1-[メチルアミノ(チオカルボニル)]-3-フェノキシ-1H-1,2,4-トリアゾール

(1)3-アミノ-5-フェノキシ-1H-1,2,4-トリアゾール

ジフェニルシアノカルボンイミダート(9.53g)及びメタノール(150ml)を0°Cに冷却し、ヒドラジン(1.5ml)を徐々に滴下した。0°C~室温で2時間攪拌した後、減圧下でメタノールを留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール)に付し、定量的に白色結晶を得た。

融点: 129~132 °C

IR (KBr): 3420, 3100, 1643, 1590, 1542 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 6.07 (2H, brs), 7.06 - 7.14 (3H, m), 7.34 (2H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 11.48 (1H, brs)

(2)5-アミノ-1-[メチルアミノ(チオカルボニル)]-3-フェノキシ-1H-1,2,4-トリアゾール

実施例 7-(3) の合成の手法により行った。試薬として、上記(1) で得られた化合物(5.52g)、0.7N水酸化ナトリウム(50ml)、イソチオシアン酸メチル(3.04g)及びテトラヒドロフラン(50ml)を用いた。反応後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール)、再結晶(クロロホルム-ヘキサン)を

行い白色結晶1.1g(収率14%)を得た。

融点: 184 ~186 °C

I R (KBr) : 3280, 3120, 3060, 1662, 1570, 1517 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 3.00 (3H, s), 7.21 (1H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 7.27 (2H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 7.41 (2H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 8.48 (2H, brs), 9.67 (1H, brs)

実施例40: 5-アミノ-3-(4-シアノフェニルチオ)-1-[メチルアミノ(チオカルボニル)]-1H-1,2,4-トリアゾール

(1)3-アミノ-5-(4-シアノフェニルチオ)-1H-1,2,4-トリアゾール

60% 油性水素化ナトリウム (3.89g) のジメチルホルムアミド(50ml)中に氷冷下3-アミノ-5-メルカプト-1H-1,2,4-トリアゾール(10.0g)のジメチルホルムアミド溶液(100ml)を滴下した。滴下後、0°C~室温で30分間攪拌した後、再び氷冷し、4-クロロベンゾニトリル(13.0g)のジメチルホルムアミド溶液(50ml)を滴下した。0°C~室温で30分間攪拌後、100~110°Cで33時間攪拌した。反応後、室温に冷却し、水を加え、さらに30分間攪拌した。反応液を水にあげ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール)に付し白色結晶1.86g(収率 9.9%)を得た。

融点: 181 ~183 °C

I R (KBr) : 3380, 3300, 3180, 2220, 1640, 1574 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 6.26 (2H, brs), 7.45 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.75 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 12.49 (1H, brs)

(2)5-アミノ-3-(4-シアノフェニルチオ)-1-[メチルアミノ(チオカルボニル)]-1H-1,2,4-トリアゾール

実施例1-(3)の合成手法により行った。試薬として、上記(1)で得られた化合物(2.10g)、ジメチルホルムアミド(30ml)及びイソチオシアン酸メチル(3.21g)を用いた。50~60°Cで42時間反応後、酢酸エチルで抽出し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール)、再結晶(クロロホルム)に付し白色結晶387mg(収率 14%)を得た。

融点: 200 ~ 203 °C

I R (KBr) : 3430, 3340, 3300, 3070, 2220, 1637, 1532 cm^{-1}

^1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 3.03 (3H, d, $J=4.5\text{Hz}$), 7.69 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.83 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 8.43 (2H, brs), 10.00 (1H, m)

実施例41: 5-アミノ-3-ベンジル-1-[メチルアミノ(チオカルボニル)]-1H-1,2,4-トリアゾール

(1)3-アミノ-5-ベンジル-1H-1,2,4-トリアゾール

実施例7-(2)の合成の手法により行った。試薬として、フェニル酢酸メチル(10.0g)、メタノール(160 ml)、金属ナトリウム(5.73g)及びアミノグアニジン塩酸塩(27.5g)を用いた。反応後、反応液を氷水にあげ、2N塩酸及び重曹で溶液のpHを8とした後、減圧下でメタノールを留去し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去し白色の固形物を得た。この固形物を酢酸エチルで洗浄し、白色結晶7.12g(収率 61%)を得た。

融点: 166 ~ 169 °C

I R (KBr) : 3410, 3290, 1627, 1580, 1540 cm^{-1}

^1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 3.73 (2H, brs), 5.76 (2H, brs), 7.15 - 7.20 (1H, m), 7.23 - 7.28 (4H, m), 11.61 (1H, brs)

(2)5-アミノ-3-ベンジル-1-[メチルアミノ(チオカルボニル)]-1H-1,2,4-トリアゾール

実施例7-(3)の合成の手法により行った。試薬として、上記(1)で得られた化合物(6.17g)、0.77N水酸化ナトリウム水溶液(40ml)、イソチオシアン酸メチル(2.86g)及びテトラヒドロフラン(40ml)を用いた。室温で17時間攪拌した後、2N塩酸(19ml)を加え中和し、析出結晶をろ取り、ヘキサン-酢酸エチルで洗浄し、白色粉末状結晶3.55g(収率 40%)を得た。

融点: 173 ~ 175 °C

I R (KBr) : 3300, 3050, 1634, 1504 cm^{-1}

^1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 3.03 (3H, s), 3.81 (2H, s), 7.19 - 7.24 (1H, m), 7.27 - 7.32 (4H, m), 8.14 (2H, brs), 9.88 (1H, brs)

実施例42:5-アミノ-3-(4-クロロスチリル)-1-[メチルアミノ(チオカルボニル)]-1H-1,2,4-トリアゾール

(1)4-クロロけい皮酸メチル

実施例7-(1)の合成の手法により行った。試薬として、4-クロロけい皮酸(10.0g)、1,2-ジクロロエタン(50ml)、メタノール(9.0ml)及び濃硫酸(0.4ml)を用い、白色固体10.2g(収率 95%)を得た。

I R (KBr) : 1696, 1628 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 3.73 (3H, s), 6.67 (1H, d, $J=16.1\text{Hz}$), 7.48 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.66 (1H, d, $J=16.1\text{Hz}$), 7.76 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$)

(2)3-アミノ-5-(4-クロロスチリル)-1H-1,2,4-トリアゾール

実施例7-(2)の合成の手法により行った。試薬として、上記(1)で得られた化合物(9.66g)、メタノール(140ml)、金属ナトリウム(5.69g)及びアミノグアニジン塩酸塩(27.3g)を用い淡褐色固形物4.93g(収率 46%)を得た。

I R (KBr) : 3070, 2850, 2760, 1678 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 7.06 (1H, d, $J=16.6\text{Hz}$), 7.49 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.57 (1H, d, $J=16.6\text{Hz}$), 7.66 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.98 (2H, brs)

(3)5-アミノ-3-(4-クロロスチリル)-1-[メチルアミノ(チオカルボニル)]-1H-1,2,4-トリアゾール

実施例7-(3)の合成の手法により行った。試薬として、上記(2)で得られた化合物(4.00g)、0.67N 水酸化ナトリウム(30ml)、イソチオシアン酸メチル(1.52g)及びテトラヒドロフラン(30ml)を用い室温で4時間反応した。反応後、2N塩酸で中和し析出物をろ取り、水及びヘキサン-酢酸エチルで洗浄し、白色結晶3.67g(収率 69%)を得た。

融点: 209 ~ 210 $^{\circ}\text{C}$

I R (KBr) : 3330, 3270, 3010, 1655, 1520 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 3.06 (3H, s), 6.93 (1H, d, $J=16.1\text{Hz}$), 7.46 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.49 (1H, d, $J=16.1\text{Hz}$), 7.68 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 8.25 (2H, brs), 9.93 (1H, brs)

実施例43: 5-アミノ-1-[メチルアミノ(チオカルボニル)]-3-(2-フェニルエチニル)-1H-1,2,4-トリアゾール

(1) フェニルプロピオール酸メチル

実施例7-(1)の合成の手法により行った。試薬として、フェニルプロピオール酸(5.16g)、1,2-ジクロロエタン(40ml)、メタノール(5ml)及び濃硫酸(0.2 ml)を用い、定量的に無色透明液体を得た。

I R (Neat) : 3000, 2970, 2230, 1708 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.84 (3H, s), 7.37 (1H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 7.45 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 7.58 (2H, d, $J=7.5\text{Hz}$)

(2) 3-アミノ-5-(2-フェニルエチニル)-1H-1,2,4-トリアゾール

実施例7-(2)の合成の手法により行った。試薬として、上記(1)で得られた化合物(5.63g)、メタノール(85ml)、金属ナトリウム(3.29g)及びアミノグアニジン塩酸塩(15.8g)を用い、淡褐色固体4.87g(収率 75%)を得た。

I R (KBr) : 3380, 1617, 1593, 1538, 1500 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 5.88 (2H, brs), 7.30 (1H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 7.42 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 7.66 (2H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 12.00 (1H, brs)

(3) 5-アミノ-1-[メチルアミノ(チオカルボニル)]-3-(2-フェニルエチニル)-1H-1,2,4-トリアゾール

実施例7-(3)の合成の手法により行った。試薬として、上記(2)で得られた化合物(3.00g)、0.68N 水酸化ナトリウム(25ml)、イソチオシアン酸メチル(2.75g)及びテトラヒドロフラン(25ml)を用い、3日間攪拌した。反応後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール)、再結晶(クロロホルム)を行い、白色粉末状結晶209mg(収率 5.0%)を得た。

融点: 212 ~ 214 $^{\circ}\text{C}$

I R (KBr) : 3220, 2220, 1628, 1540, 1500 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 3.04 (3H, s), 7.44 - 7.54 (3H, m), 7.60 (2H, d, $J=6.7\text{Hz}$), 8.33 (2H, brs), 10.14 (1H, brs)

実施例44: 5-アミノ-3-(4-クロロフェニル)-1-[n-プロピルアミノ(

チオカルボニル)]-1H-1,2,4-トリアゾール

実施例7-(3)の合成の手法により行った。試薬として、実施例4-(2)で得られた化合物(5.05g)、1N水酸化ナトリウム水溶液(30ml)、イソチオシアン酸n-プロピル(4.0ml)及びテトラヒドロフラン(15ml)を用いた。室温で2時間攪拌後、3N塩酸で中和し、クロロホルムで抽出した。濃縮後、減圧下で溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム)、再結晶(酢酸エチル)を行い、白色結晶706mg(収率9.2%)を得た。

融点: 186 ~ 188 °C

I R (KBr): 3400, 3300, 3050, 2950, 1660, 1600, 1580, 1555, 1520 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0.92 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.68 (2H, sext, $J=7.3\text{Hz}$), 3.58 (2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 7.57 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 8.06 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 8.35 (2H, brs), 10.08 (1H, brs)

実施例45: 5-アミノ-3-(4-クロロフェニル)-1-[n-ペンチルアミノ(チオカルボニル)]-1H-1,2,4-トリアゾール

(1) イソチオシアン酸 n-ペンチル

二硫化炭素(50ml)中に、氷冷下、トリエチルアミン(9.6ml)及びアミルアミン(6.0g)の混合溶液を15分かけて徐々に滴下した。氷冷下で1時間攪拌後、減圧下で二硫化炭素を留去し、残存した固体物にエーテルを加え洗浄した。ろ取した固体をクロロホルム(50ml)に溶解させ、氷冷下でトリエチルアミン(9.0ml)を加え、クロロ炭酸エチル(5.93ml)を10分かけて徐々に滴下した。氷冷下で15分、室温で1時間攪拌した。反応後、1N塩酸(75ml)を加えクロロホルムで抽出した。抽出液を水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下で溶媒を留去し、無色透明液体8.12g(収率93%)を得た。

I R (neat): 2950, 2850, 2100 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0.74 - 1.06 (3H, m), 1.14 - 1.50 (4H, m), 1.50 - 1.90 (2H, m), 3.65 (2H, t, $J=6.5\text{Hz}$)

(2) 5-アミノ-3-(4-クロロフェニル)-1-[n-ペンチルアミノ(チオカルボニル)]-1H-1,2,4-トリアゾール

実施例44の合成の手法により行った。試薬として、実施例4-(2)で得られた化合物(7.07g)、上記(1)で得られた化合物(7.46g)、1.13N水酸化ナトリウム水溶液(35ml)及びテトラヒドロフラン(20ml)を用いた。室温で16時間攪拌後、抽出し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム)、再結晶(クロロホルム)を行い、白色結晶235mg(収率2%)を得た。

融点: 139 ~ 141 °C

I R (KBr): 3300, 3050, 2910, 1655 cm^{-1}

^1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 0.80 - 1.04 (3H, t, $J=6.7\text{Hz}$), 1.20 - 1.57 (4H, m), 1.57 - 1.70 (2H, m), 3.63 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 7.57 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 8.05 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 8.38 (2H, brs), 10.10 (1H, brs)

実施例46: 5-アミノ-3-(4-クロロフェニル)-1-[イソプロピルアミノ(チオカルボニル)]-1H-1,2,4-トリアゾール

(1) イソチオシアン酸 イソプロピル

実施例45-(1)の手法により行った。試薬として、イソプロピルアミン(6.20g)、二硫化炭素(50ml)、トリエチルアミン(14.6ml)及びクロロ炭酸エチル(9.0ml)、トリエチルアミン(14.0ml)、クロロホルム(50ml)を用いた。反応後、無色透明液体8.13g(収率78%)を得た。

I R (neat): 3000, 2950, 2150, 2100, 1995, 1500 cm^{-1}

^1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 1.31 (6H, d, $J=6.5\text{Hz}$), 4.09 (1H, hept, $J=6.5\text{Hz}$)

(2) 5-アミノ-3-(4-クロロフェニル)-1-[イソプロピルアミノ(チオカルボニル)]-1H-1,2,4-トリアゾール

実施例44の合成の手法により行った。試薬として、実施例4-(2)で得られた化合物(6.83g)、上記(1)で得られた化合物(6.03g)、1N水酸化ナトリウム水溶液(40ml)及びテトラヒドロフラン(20ml)を用いた。室温で17時間攪拌後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム)、再結晶(酢酸エチル)を行い、白色結晶1.79gを得た。

融点: 177 ~ 179 °C

I R (KBr) : 3300, 1635, 1600, 1580, 1510 cm^{-1}

^1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 1.30 (6H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 4.40 - 4.65 (1H, m), 7.57 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 8.07 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 8.35 (2H, brs), 9.68 (1H, brs)

実施例47: 5 - アミノ - 1 - [n-プロピルアミノ(チオカルボニル)]-1H-1,2,4-トリアゾール

実施例1-(3)の合成の手法により行った。試薬として、3 - アミノ - 1H-1,2,4-トリアゾール(4.00g)、ジメチルホルムアミド(30ml)及びイソチオシアン酸 n-プロピル(5.7ml)を用いた。反応後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサノン-酢酸エチル)で精製し、5 - アミノ - 1 - [n-プロピルアミノ(チオカルボニル)]-1H-1,2,4-トリアゾール及び3 - アミノ - 1 - [n-プロピルアミノ(チオカルボニル)]-1H-1,2,4-トリアゾールの1:1の混合物を白色固体3.07g(収率 35%)として得た。これを、高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリル-水)、再結晶(ヘキサノン-酢酸エチル)に付し無色透明薄膜状結晶を得た。

融点: 117 ~ 118 $^{\circ}\text{C}$

I R (KBr) : 3300, 1638, 1503 cm^{-1}

^1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 0.88 (3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.63 (2H, sext, $J=7.4\text{Hz}$), 3.53 (2H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 7.62 (1H, s), 8.18 (2H, brs), 10.03 (1H, brs)

実施例48: 5 - アミノ - 1 - [シクロヘキシルアミノ(チオカルボニル)]-1H-1,2,4-トリアゾール

実施例1-(3)の合成の手法により行った。試薬として、3 - アミノ - 1H-1,2,4-トリアゾール(6.07g)、ジメチルホルムアミド(30ml)及びイソチオシアン酸シクロヘキシル(20.5ml)を用いた。反応後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサノン-酢酸エチル)を行い白色固体2.26g(収率 14%)を得た。さらに、再結晶(酢酸エチル)を行い、無色透明結晶を得た。

融点: 168 ~ 170 $^{\circ}\text{C}$

I R (KBr) : 3380, 3270, 3200, 2900, 2830, 1633, 1562, 1505 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.13 (1H, tq, $J=12.6, 3.4\text{Hz}$), 1.30 (2H, tq, $J=12.9, 3.4\text{Hz}$), 1.51 (2H, dq, $J=11.7, 3.4\text{Hz}$), 1.60 (1H, dt, $J=12.8, 3.3\text{Hz}$), 1.73 (2H, dt, $J=13.5, 3.1\text{Hz}$), 1.85 (2H, dd, $J=12.2, 2.9\text{Hz}$), 4.16 (1H, brs), 7.62 (1H, s), 8.18 (2H, brs), 9.62 (1H, brs)

実施例49: 5-アミノ-1-[ベンジルアミノ(チオカルボニル)]-1H-1,2,4-トリアゾール

実施例1-(3)の合成の手法により行った。試薬として、3-アミノ-1H-1,2,4-トリアゾール(4.00g)、ジメチルホルムアミド(20ml)及びイソチオシアン酸ベンジル(7.0ml)を用いた。反応後、白色固体をろ取し、ろ液を酢酸エチルで抽出した。先に得られた固体を合わせて、再結晶(エタノール)し、白色針状結晶3.99g(収率 36%)を得た。

融点: 157 ~ 158 °C

IR (KBr): 3380, 3270, 3070, 1633, 1618, 1512 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 4.81 (2H, s), 7.25 (1H, tt, $J=6.8, 1.8\text{Hz}$), 7.30 - 7.36 (4H, m), 7.66 (1H, s), 8.20 (2H, brs), 10.54 (1H, brs)

実施例50: 5-アミノ-1-[(5-ヒドロキシペンチルアミノ(チオカルボニル))-1H-1,2,4-トリアゾール

(1) イソチオシアン酸 5-ヒドロキシペンチル

実施例45-(1)の手法により行った。試薬として、5-ヒドロキシペンチルアミン(6.00g)、二硫化炭素(40ml)、トリエチルアミン(8.3ml)及びクロロ炭酸エチル(5.4ml)、トリエチルアミン(8.3ml)、クロロホルム(20ml)を用いた。反応後、定量的に黄色液体を得た。

IR (neat): 3290, 2910, 2860, 2070, 1695, 1515 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.47 - 1.55 (2H, m), 1.57 - 1.65 (2H, m), 1.75 (2H, quint, $J=6.6\text{Hz}$), 1.92 (1H, brs), 3.54 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 3.66 (2H, t, $J=6.3\text{Hz}$)

(2) 5-アミノ-1-[5-ヒドロキシペンチルアミノ(チオカルボニル)]-1H-1,2,4-トリアゾール

I R (KBr) : 3300, 1635, 1600, 1580, 1510 cm^{-1}

^1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 1.30 (6H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 4.40 - 4.65 (1H, m), 7.57 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 8.07 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 8.35 (2H, brs), 9.68 (1H, brs)

実施例47: 5 - アミノ - 1 - [n-プロピルアミノ(チオカルボニル)]-1H-1,2,4-トリアゾール

実施例1-(3)の合成の手法により行った。試薬として、3-アミノ-1H-1,2,4-トリアゾール(4.00g)、ジメチルホルムアミド(30ml)及びイソチオシアン酸 n-プロピル(5.7ml)を用いた。反応後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)で精製し、5-アミノ-1-[n-プロピルアミノ(チオカルボニル)]-1H-1,2,4-トリアゾール及び3-アミノ-1-[n-プロピルアミノ(チオカルボニル)]-1H-1,2,4-トリアゾールの1:1の混合物を白色固体3.07g(収率 35%)として得た。これを、高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリル-水)、再結晶(ヘキサン-酢酸エチル)に付し無色透明薄膜状結晶を得た。

融点: 117 ~ 118 $^{\circ}\text{C}$

I R (KBr) : 3300, 1638, 1503 cm^{-1}

^1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 0.88 (3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.63 (2H, sext, $J=7.4\text{Hz}$), 3.53 (2H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 7.62 (1H, s), 8.18 (2H, brs), 10.03 (1H, brs)

実施例48: 5 - アミノ - 1 - [シクロヘキシルアミノ(チオカルボニル)]-1H-1,2,4-トリアゾール

実施例1-(3)の合成の手法により行った。試薬として、3-アミノ-1H-1,2,4-トリアゾール(6.07g)、ジメチルホルムアミド(30ml)及びイソチオシアン酸シクロヘキシル(20.5ml)を用いた。反応後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)を行い白色固体2.26g(収率 14%)を得た。さらに、再結晶(酢酸エチル)を行い、無色透明結晶を得た。

融点: 168 ~ 170 $^{\circ}\text{C}$

I R (KBr) : 3380, 3270, 3200, 2900, 2830, 1633, 1562, 1505 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.13 (1H, tq, $J=12.6, 3.4\text{Hz}$), 1.30 (2H, tq, $J=12.9, 3.4\text{Hz}$), 1.51 (2H, dq, $J=11.7, 3.4\text{Hz}$), 1.60 (1H, dt, $J=12.8, 3.3\text{Hz}$), 1.73 (2H, dt, $J=13.5, 3.1\text{Hz}$), 1.85 (2H, dd, $J=12.2, 2.9\text{Hz}$), 4.16 (1H, brs), 7.62 (1H, s), 8.18 (2H, brs), 9.62 (1H, brs)

実施例49: 5-アミノ-1-[ベンジルアミノ(チオカルボニル)]-1H-1,2,4-トリアゾール

実施例1-(3)の合成の手法により行った。試薬として、3-アミノ-1H-1,2,4-トリアゾール(4.00g)、ジメチルホルムアミド(20ml)及びイソチオシアン酸ベンジル(7.0ml)を用いた。反応後、白色固体をろ取し、ろ液を酢酸エチルで抽出した。先に得られた固体を合わせて、再結晶(エタノール)し、白色針状結晶3.99g(収率 36%)を得た。

融点: 157 ~ 158 °C

IR (KBr): 3380, 3270, 3070, 1633, 1618, 1512 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 4.81 (2H, s), 7.25 (1H, tt, $J=6.8, 1.8\text{Hz}$), 7.30 - 7.36 (4H, m), 7.66 (1H, s), 8.20 (2H, brs), 10.54 (1H, brs)

実施例50: 5-アミノ-1-[(5-ヒドロキシペンチルアミノ(チオカルボニル))-1H-1,2,4-トリアゾール]

(1) イソチオシアン酸 5-ヒドロキシペンチル

実施例45-(1)の手法により行った。試薬として、5-ヒドロキシペンチルアミン(6.00g)、二硫化炭素(40ml)、トリエチルアミン(8.3ml)及びクロロ炭酸エチル(5.4ml)、トリエチルアミン(8.3ml)、クロロホルム(20ml)を用いた。反応後、定量的に黄色液体を得た。

IR (neat): 3290, 2910, 2860, 2070, 1695, 1515 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.47 - 1.55 (2H, m), 1.57 - 1.65 (2H, m), 1.75 (2H, quint, $J=6.6\text{Hz}$), 1.92 (1H, brs), 3.54 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 3.66 (2H, t, $J=6.3\text{Hz}$)

(2) 5-アミノ-1-[5-ヒドロキシペンチルアミノ(チオカルボニル)]-1H-1,2,4-トリアゾール

実施例 1-(3) の合成の手法により行った。試薬として、3-アミノ-1H-1,2,4-トリアゾール(4.00g)、ジメチルホルムアミド(25ml)及びイソチオシアン酸 5-ヒドロキシペンチル(9.24g)を用いた。反応後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール)を行い白色結晶2.06g(収率 19%)を得た。さらに、再結晶(クロロホルム)を行い、白色結晶を得た。

融点: 108 ~109 °C

IR (KBr): 3290, 3130, 2940, 2880, 1634, 1521 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.27 - 1.36 (2H, m), 1.45 (2H, quint, $J=6.5\text{Hz}$), 1.62 (2H, quint, $J=7.4\text{Hz}$), 3.39 (2H, dt, $J=6.5, 5.2\text{Hz}$), 3.57 (2H, q, $J=7.4\text{Hz}$), 4.34 (1H, t, $J=5.2\text{Hz}$), 7.63 (1H, s), 8.19 (2H, brs), 10.02 (1H, brs)

実施例51: [5-アミノ-3-(4-クロロフェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル] チオカルボニルアミノ酢酸

(1)[5-アミノ-3-(4-クロロフェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル] ジチオ炭酸メチル

実施例 4-(2) で得られた化合物(10.0g) のジメチルホルムアミド(10ml)中に、氷冷下、二硫化炭素(3.6ml)を加えた。続いて水酸化カリウム(3.00g)の水溶液(6.5ml)を30分かけて滴下した。氷浴下で30分攪拌した後、ヨウ化メタン(3.4ml)を徐々に加えた。30分後に氷浴を取り除き、室温で2.5 時間攪拌した。析出結晶をろ取し、水洗そして乾燥後、再結晶(エタノール)を行い淡黄色結晶4.21g(収率 28%)を得た。

融点: 260 ~263 °C

IR (KBr): 3350, 1648, 1600, 1575, 1530 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.63 (3H, s), 7.59 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 8.01 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 8.64 (2H, brs)

(2)[5-アミノ-3-(4-クロロフェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル] チオカルボニルアミノ酢酸メチル

上記(1) で得られた化合物(3.62g)、メタノール(80ml)、5Mナトリウムメトキ

シドメタノール溶液(2.9ml)及びグリシンメチルエステル塩酸塩(1.83g)を加熱還流下で19時間攪拌した。反応後、反応液を室温まで冷却した。析出結晶をろ取し、メタノールで洗浄後、乾燥し白色結晶2.94g(71%)を得た。

融点: 142 ~ 145 °C

I R (KBr): 3400, 3310, 1735, 1648, 1600, 1507 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 3.69 (3H, s), 4.38 (2H, s), 7.59 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 8.05 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 8.36 (2H, brs), 10.29 (1H, brs)

(3)[5-アミノ-3-(4-クロロフェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]チオカルボニルアミノ酢酸

上記(2)で得られた化合物(701mg)、0.1Mリン酸緩衝液pH=7.5(200ml)、アセトニトリル(20ml)及びブタ肝臓エステラーゼ "Amano" (350mg)の反応液を40°Cのオイルバスで13日間攪拌した。反応後、反応液を飽和重曹水にあげ、水層を酢酸エチルで洗浄した。水層に2N塩酸を加えpHを3とすると固形物が析出した。析出結晶をろ取し、水及び酢酸エチルで洗浄後、乾燥し褐色結晶を得た。この結晶をエタノールで洗浄し淡褐色結晶384mg(収率57%)を得た。

融点: 213 ~ 216 °C (分解)

I R (KBr): 3360, 3300, 1690, 1640, 1600, 1513 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 4.29 (2H, d, $J=5.8\text{Hz}$), 7.59 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 8.04 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 8.36 (2H, brs), 10.18 (1H, t, $J=5.8\text{Hz}$), 12.9 (1H, brs)

実施例52: 5-アミノ-3-(4-クロロフェニル)-1-(メチルアミノカルボニル)-1H-1,2,4-トリアゾール

実施例7-(3)の合成の手法により行った。試薬として、実施例4-(2)で得られた化合物(4.00g)、イソシアン酸メチル(1.5ml)、0.73N水酸化ナトリウム水溶液(30ml)及びテトラヒドロフラン(25ml)を用いた。0°Cで1時間反応後、析出した結晶をヘキサノール-酢酸エチルで洗浄し、白色粉末状結晶3.28g(収率63%)を得た。

融点: 193 ~ 196 °C

I R (KBr) : 3380, 3260, 3110, 1725, 1632, 1530 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.81 (3H, d, $J=4.7\text{Hz}$), 7.31 (2H, brs), 7.55 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.98 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 8.16 (1H, m)

実施例53: 5-アミノ-1-(メチルアミノカルボニル)-1H-1,2,4-トリアゾール

実施例1-(3)の合成の手法により行った。試薬として、3-アミノ-1H-1,2,4-トリアゾール(5.00g)、ジメチルホルムアミド(30ml)及びイソシアン酸メチル(4.0ml)を用いた。室温で18時間反応後、析出した固体6.83g(収率81%)をろ取した。得られた固体を再結晶(酢酸エチル)し、無色透明結晶を得た。

融点: 192 ~ 195 $^{\circ}\text{C}$

I R (KBr) : 3370, 3100, 1707, 1643, 1555, 1504 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.73(3H, d, $J=4.7\text{Hz}$), 7.15(2H, brs), 7.53(1H, s), 8.11(1H, brs)

実施例54: 5-アミノ-1-[ジメチルアミノ(チオカルボニル)]-1H-1,2,4-トリアゾール

3-アミノ-1H-1,2,4-トリアゾール(4.00g)及びピリジン(30ml)の溶液中に塩化ジメチルチオカルバモイル(6.46g)を加えた。室温で24時間攪拌後、析出物をろ去し、濃縮した。濃縮液を飽和重曹水にあげ、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄した。減圧下で溶媒を留去後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール)を行い、5-アミノ-1-[ジメチルアミノ(チオカルボニル)]-1H-1,2,4-トリアゾール及び3-アミノ-1-[ジメチルアミノ(チオカルボニル)]-1H-1,2,4-トリアゾールの2:1の混合物が白色固体1.63g(収率20%)として得られた。さらに、再結晶(酢酸エチル)を行い白色結晶を得た。

融点: 139.5 ~ 140.5 $^{\circ}\text{C}$

I R (KBr) : 3360, 1645, 1516 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 3.17 (3H, s), 3.42 (3H, s), 6.80 (2H, brs), 7.53 (1H, s)

実施例55: 6-メチル-2-フェニル-1,2,4-トリアゾロ[1,5-a]-1,3,5-トリアジン-7(6H)-チオン

実施例1-(3) で得られた化合物(930mg) 及び酢酸ジエトキシメチル (15ml) の溶液を室温で158 時間攪拌した。反応後、析出してきた結晶をろ取し、白色粉末結晶895mg(収率92%)を得た。

融点 : >300 °C

I R (KBr) : 1595, 1583, 1560 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 3.85 (3H, s), 7.55 - 7.59 (3H, m), 8.17 - 8.22 (2H, m), 8.88 (1H, s)

実施例56: 2-(4-シアノフェニル)-6-メチル-1,2,4-トリアゾロ[1,5-a]-1,3,5-トリアジン-7(6H)-チオン

実施例55の合成の手法により行った。試薬として、実施例2-(4) で得られた化合物 (708mg) 及び酢酸ジエトキシメチル (6.10g) を用い、80°C で2.5 時間反応後、白色粉末結晶701mg(収率95%)を得た。

融点 : >300 °C

I R (KBr) : 3400, 2210, 1600, 1550 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 3.85 (3H, s), 8.05 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 8.35 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 8.93 (1H, s)

実施例57: 6-メチル-2-(p-トリル)-1,2,4-トリアゾロ[1,5-a]-1,3,5-トリアジン-7(6H)-チオン

実施例55の合成の手法により行った。試薬として、実施例3-(3) で得られた化合物 (661mg) 及び酢酸ジエトキシメチル (5ml) を用い、85°C で2 時間反応後、白色粉末結晶664mg(収率97%)を得た。

融点 : 277~279 °C

I R (KBr) : 1583, 1557 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.39 (3H, s), 3.84 (3H, s), 7.37 (2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 8.08 (2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 8.86 (1H, s)

実施例58: 2-(4-クロロフェニル)-6-メチル-1,2,4-トリアゾロ

〔1, 5-a〕-1, 3, 5-トリアジン-7(6H)-チオン

実施例55の合成の手法により行った。試薬として、実施例4-(3)で得られた化合物(4.48g)及び酢酸ジエトキシメチル(22ml)を用い、90℃で1.5時間反応後、淡黄色結晶4.44g(収率96%)を得た。

融点: >300℃

I R (KBr): 1583, 1557 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 3.85 (3H, s), 7.64 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 8.19 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 8.89 (1H, s)

実施例59: 2-(3-クロロフェニル)-6-メチル-1, 2, 4-トリアゾロ〔1, 5-a〕-1, 3, 5-トリアジン-7(6H)-チオン

実施例55の合成の手法により行った。試薬として、実施例5-(4)で得られた化合物(272mg)及び酢酸ジエトキシメチル(3.0g)を用い、80℃で1.5時間反応後、白色粉末272mg(収率82%)を得た。

融点: 265 ~ 266 °C

I R (KBr): 3400, 1585, 1505 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 3.85(3H, s), 7.58 - 7.72(2H, m), 8.09 - 8.21 (2H, m), 8.90(1H, s)

実施例60: 2-(2-クロロフェニル)-6-メチル-1, 2, 4-トリアゾロ〔1, 5-a〕-1, 3, 5-トリアジン-7(6H)-チオン

実施例55の合成の手法により行った。試薬として、実施例6-(3)で得られた化合物(288mg)及び酢酸ジエトキシメチル(2.60g)を用い、80℃で1.5時間反応後、白色粉末結晶264mg(収率88%)を得た。

融点: 245 ~ 246 °C

I R (KBr): 3450, 3050, 1585, 1560, 1500 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 3.85(3H, s), 7.49 - 7.61(2H, m), 7.61 - 7.71 (1H, m), 7.90 - 8.01(1H, m), 8.92(1H, s)

実施例61: 2-(4-フルオロフェニル)-6-メチル-1, 2, 4-トリアゾロ〔1, 5-a〕-1, 3, 5-トリアジン-7(6H)-チオン

実施例55の合成の手法により行った。試薬として、実施例7-(3)で得られた化合物(1.20g)及び酢酸ジエトキシメチル(7.80ml)を用い、90°Cで2時間反応後、白色粉末結晶1.20g(収率96%)を得た。

融点: >300 °C

I R (KBr): 1600, 1565 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 3.84(3H, s), 7.41(2H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 8.23(2H, dd, $J=8.0, 6.0\text{Hz}$), 8.90(1H, s)

実施例62: 2-(4-ブロモフェニル)-6-メチル-1, 2, 4-トリアゾロ〔1, 5-a〕-1, 3, 5-トリアジン-7(6H)-チオン

実施例55の合成の手法により行った。試薬として、実施例8-(3)で得られた化合物(1.70g)及び酢酸ジエトキシメチル(8.90ml)を用い、90°Cで1時間反応後、白色粉末結晶1.71g(収率97%)を得た。

融点: >300°C

I R (KBr): 3400, 3010, 1600, 1550, 1505 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 3.84(3H, s), 7.78(2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 8.12(2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 8.90(1H, s)

実施例63: 6-メチル-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1, 2, 4-トリアゾロ〔1, 5-a〕-1, 3, 5-トリアジン-7(6H)-チオン

実施例55の合成の手法により行った。試薬として、実施例9-(2)で得られた化合物(1.12g)及び酢酸ジエトキシメチル(6.10ml)を用い、90°Cで1.5時間反応後、白色粉末結晶1.08g(収率93%)を得た。

融点: 270 ~ 272 °C

I R (KBr): 1600, 1580, 1530 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 3.85(3H, s), 7.95(2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 8.39(2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 8.92(1H, s)

実施例64: 2-(4-メトキシフェニル)-6-メチル-1, 2, 4-トリアゾロ〔1, 5-a〕-1, 3, 5-トリアジン-7(6H)-チオン

実施例55の合成の手法により行った。試薬として、実施例10-(4)で得られた

化合物 (265 mg)、酢酸ジエトキシメチル (2.60 g) を用い、90 °C で 1.5 時間反応後、白色結晶 267 mg (収率 98%) を得た。

融点: > 300 °C

I R (KBr): 3400, 1605, 1590, 1560 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 3.84 (3H, s), 3.85 (3H, s), 7.12 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.12 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.86 (1H, s)

実施例65: 2-〔4-(エトキシサルアミノ)フェニル〕-6-メチル-1, 2, 4-トリアゾロ〔1, 5-a〕-1, 3, 5-トリアジン-7(6H)-チオン

実施例55の合成の手法により行った。試薬として、実施例13-(2) で得られた化合物 (884 mg) 及び酢酸ジエトキシメチル (8.2 g) を用い、100 °C で 2 時間反応後、薄黄色結晶 249 mg (収率 27%) を得た

融点: 261 ~ 262 °C

I R (KBr): 3450, 3360, 3310, 1710, 1600, 1580, 1565, 1515 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.33 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.84 (3H, s), 4.33 (3H, q, $J=7\text{Hz}$), 7.95 (2H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 8.18 (2H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 8.89 (1H, s), 11.05 (1H, brs)

実施例66: 6-メチル-2-(4-フェニルフェニル)-1, 2, 4-トリアゾロ〔1, 5-a〕-1, 3, 5-トリアジン-7(6H)-チオン

実施例55の合成の手法により行った。試薬として、実施例15-(3) で得られた化合物 (595mg) 及び酢酸ジエトキシメチル (8.03g) を用い、80 °C で 2 時間反応後、白色粉末結晶 525mg (収率 86%) を得た。

融点: 297 ~ 299 °C

I R (KBr): 3350, 1585, 1550, 1530 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 3.85 (3H, s), 7.35 - 7.60 (3H, m), 7.77 (2H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 7.89 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 8.28 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 8.90 (1H, s)

実施例67: 2-(2,4-ジクロロフェニル)-6-メチル-1, 2, 4-トリアゾロ〔1, 5-a〕-1, 3, 5-トリアジン-7(6H)-チオン

実施例55の合成の手法により行った。試薬として、実施例16-(3) で得られた

化合物(153mg)、酢酸ジエトキシメチル(4.0g)を用い、80℃で2.5時間反応後、白色粉末結晶132mg(収率84%)を得た。

融点：277 ~ 279 °C

I R (KBr): 3350, 3005, 1730, 1580, 1540, 1500 cm^{-1}

^1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 3.85(3H, s), 7.64(1H, dd, $J=8.4, 2.0$ Hz), 7.86(1H, d, $J=2.0$ Hz), 8.02(1H, d, $J=8.4$ Hz), 8.92(1H, s)

実施例68: 2-(3,4-ジクロロフェニル)-6-メチル-1,2,4-トリアゾロ[1,5-a]-1,3,5-トリアジン-7(6H)-チオン

実施例55の合成の手法により行った。試薬として、実施例17-(3)で得られた化合物(241mg)及び酢酸ジエトキシメチル(5.0g)を用い、80℃で2.5時間反応後、白色粉末結晶199mg(収率80%)を得た。

融点：282 ~ 284 °C

I R (KBr): 3400, 3050, 1600, 1565, 1550, 1500 cm^{-1}

^1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 3.85(3H, s), 7.85(1H, d, $J=8.4$ Hz), 8.13(1H, dd, $J=8.4, 1.9$ Hz), 8.28(1H, d, $J=1.9$ Hz), 8.92(1H, s)

実施例69: 2-(4-クロロ-2-メトキシフェニル)-6-メチル-1,2,4-トリアゾロ[1,5-a]-1,3,5-トリアジン-7(6H)-チオン

実施例55の合成の手法により行った。試薬として、実施例18-(3)で得られた化合物(1.51g)及び酢酸ジエトキシメチル(16g)を用い、90℃で2.5時間反応後、析出してきた結晶をろ取し、再結晶(ジメチルホルムアミド-水)し、白色結晶1.07g(収率68%)を得た。

融点：208~210 °C

I R (KBr): 3400, 3050, 2950, 1590, 1560 cm^{-1}

^1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 3.84 (3H, s), 3.89 (3H, s), 7.17 (1H, dd, $J=8.3, 1.8$ Hz), 7.31 (1H, d, $J=1.8$ Hz), 7.87 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 8.87 (1H, s)

実施例70: 2-(4-クロロ-2-n-プロポキシフェニル)-6-メチル-1,2,4-トリアゾロ[1,5-a]-1,3,5-トリアジン-7(6H)-チオン

実施例55の合成の手法により行った。試薬として、実施例19-(3) で得られた化合物(880mg) 及び酢酸ジエトキシメチル(8.8g)を用い、90℃で2.5 時間反応後、白色結晶459mg(収率53%)を得た。

融点: 160 ~162 °C

I R (KBr): 3400, 2920, 2870, 1600, 1560, 1500 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.09 (3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.66 - 1.87 (2H, m), 3.84 (3H, s), 4.08 (2H, t, $J=6.1\text{Hz}$), 7.16 (1H, dd, $J=8.3, 1.9\text{Hz}$), 7.27 (1H, d, $J=1.9\text{Hz}$), 7.93 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 8.86 (1H, s)

実施例71: 2-(3.5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-6-メチル-1, 2, 4-トリアゾロ[1, 5-a]-1, 3, 5-トリアジン-7 (6 H)-チオン

実施例55の合成の手法により行った。試薬として、実施例20-(5) で得られた化合物(1.2g)、酢酸ジエトキシメチル(5.4ml) を用い、90℃で45分間反応後、白色粉末結晶997mg(収率81%)を得た。

融点: >300 °C

I R (KBr): 3600, 3250, 2900, 1580, 1500, 1470 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.45(18H, s), 3.83(3H, s), 7.56(1H, brs), 7.98(2H, s), 8.85(1H, s)

実施例72: 2-(2-カルボキシ-4,5-ジクロロフェニル)-6-メチル-1, 2, 4-トリアゾロ[1, 5-a]-1, 3, 5-トリアジン-7 (6 H)-チオン

実施例55の合成の手法により行った。試薬として、実施例21-(2) で得られた化合物(217mg) 及び酢酸ジエトキシメチル(2.0g)を用い、100 °Cで20分間反応後、白色結晶100mg(収率45%)を得た。

融点: 298 ~300 °C

I R (KBr): 3400, 3080, 2820, 2510, 1940, 1720, 1585, 1555, 1505 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 3.84 (3H, s), 8.00 (1H, s), 8.08 (1H, s), 8.91 (1H, s), 13.55 (1H, brs)

実施例73: 2-(2-フリル)-6-メチル-1, 2, 4-トリアゾロ〔1, 5-a〕-1, 3, 5-トリアジン-7(6H)-チオン

実施例55の合成の手法により行った。試薬として、実施例22-(2)で得られた化合物(1.2g)及び酢酸ジエトキシメチル(8.8ml)を用い、90°Cで1時間反応後、定量的に白色粉末結晶を得た。

融点: >300 °C

I R (KBr): 1615, 1580 cm^{-1}

^1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 3.83(3H, s), 6.74(1H, dd, $J=3.4, 1.6\text{Hz}$), 7.28(1H, d, $J=3.4\text{Hz}$), 7.98(1H, d, $J=1.6\text{Hz}$), 8.88(1H, s)

実施例74: 6-メチル-2-(2-チエニル)-1, 2, 4-トリアゾロ〔1, 5-a〕-1, 3, 5-トリアジン

実施例55の合成の手法により行った。試薬として、実施例23-(3)で得られた化合物(1.2g)及び酢酸ジエトキシメチル(8.20ml)を用い、90°Cで1時間反応後、定量的に白色粉末結晶を得た。

融点: >300 °C

I R (KBr): 1580, 1460, 1415 cm^{-1}

^1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 3.83(3H, s), 7.26(1H, dd, $J=5.0, 3.8\text{Hz}$), 7.80-7.95(1H, m), 8.87(1H, s)

実施例75: 2-(6-クロロ-3-ピリジル)-6-メチル-1, 2, 4-トリアゾロ〔1, 5-a〕-1, 3, 5-トリアジン-7(6H)-チオン

実施例55の合成の手法により行った。試薬として、実施例25-(2)で得られた化合物(500mg)及び酢酸ジエトキシメチル(3.0ml)を用い、90°Cで1時間反応後、定量的に白色粉末結晶を得た。

融点: 263 ~ 265 °C

I R (KBr): 1590, 1540 cm^{-1}

^1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 3.85(3H, s), 7.73(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 8.53(1H, dd, $J=8.0, 2.0\text{Hz}$), 8.93(1H, s), 9.12(1H, d, $J=2.0\text{Hz}$)

実施例76: 2-(5-クロロ-2-ピリジル)-6-メチル-1, 2, 4-トリ

アゾロ〔1, 5-a〕-1, 3, 5-トリアジン-7(6H)-チオン

実施例55の合成の手法により行った。試薬として、実施例26-(5) で得られた化合物(400mg) 及び酢酸ジエトキシメチル(2.4ml) を用い、90℃で3時間反応後、白色粉末結晶340mg(収率82%)を得た。

融点: >300℃

I R (KBr): 3000, 1580, 1550 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 3.89(3H, s), 8.14(1H, dd, $J=8.0, 2.0\text{Hz}$), 8.29(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 8.83(1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 8.94(1H, s)

実施例77: 6-メチル-2-(1-ナフチル)-1, 2, 4-トリアゾロ〔1, 5-a〕-1, 3, 5-トリアジン-7(6H)-チオン

実施例55の合成の手法により行った。試薬として、実施例27-(5) で得られた化合物(334mg) 及び酢酸ジエトキシメチル(2.48g) を用い、90℃で2時間反応後、白色結晶317mg(収率92%)を得た。

融点: 278~279℃

I R (KBr): 3450, 1580, 1510 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 3.88 (3H, s), 7.60 - 7.80 (3H, m), 8.08 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 8.17 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 8.38 (1H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 8.95 (1H, s), 9.23 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$)

実施例78: 6-メチル-1, 2, 4-トリアゾロ〔1, 5-a〕-1, 3, 5-トリアジン-7(6H)-チオン

実施例55の合成の手法により行った。試薬として、実施例29で得られた化合物(1.49g) 及び酢酸ジエトキシメチル(12ml) を用い、75℃で2時間反応後、白色結晶1.39g(収率88%)を得た。さらに、再結晶(アセトン)を行い白色結晶を得た。

融点: 238 ~240 °C

I R (KBr): 2300, 1585, 1560 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 3.35 (3H, s), 8.57 (1H, s), 8.86 (1H, s)

実施例79: 2-アセチルアミノ-6-メチル-1, 2, 4-トリアゾロ〔1, 5

—a)—1, 3, 5—トリアジン—7(6H)—チオン

実施例55の合成の手法により行った。試薬として、実施例32で得られた化合物(1.02g)と酢酸ジエトキシメチル(10ml)を用い、100 °Cで5.5 時間反応後、白色結晶925mg(収率 87%)を得た。

融点 : >300 °C

I R (KBr) : 3400, 1722, 1600, 1551, 1522 cm^{-1}

^1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 2.15 (3H, brs), 3.81 (3H, s), 8.83 (1H, s), 11.03 (1H, brs)

実施例80: 2—[(ジメチルアミノメチリデン) アミノ]—6—メチル—1, 2, 4—トリアゾロ [1, 5—a]—1, 3, 5—トリアジン—7(6H)—チオン

実施例55の合成の手法により行った。試薬として、実施例33で得られた化合物(486mg)及び酢酸ジエトキシメチル(5ml)を用い、95°Cで2 時間反応後、淡褐色結晶282mg(収率 56%)を得た。

融点 : >300 °C

I R (KBr) : 3400, 3020, 2910, 1632, 1577, 1506 cm^{-1}

^1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 3.02 (3H, s), 3.14 (3H, s), 3.78 (3H, s), 8.52 (1H, s), 8.71 (1H, s)

実施例81: 2—(エトキシサルアミノ)—6—メチル—1, 2, 4—トリアゾロ [1, 5—a]—1, 3, 5—トリアジン—7(6H)—チオン

実施例55の合成の手法により行った。試薬として、実施例35で得られた化合物(551mg)及び酢酸ジエトキシメチル(8ml)を用い、90°Cで2 時間反応後、白色粉末状結晶442mg(収率78%)を得た。

融点: 280 ~282 °C

I R (KBr) : 3400, 3300, 1724, 1598, 1577, 1543 cm^{-1}

^1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 1.31 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 3.82 (3H, s), 4.32 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 8.86 (1H, s), 11.9 (1H, brs)

実施例82: 2—ベンゾイルアミノ—6—メチル—1, 2, 4—トリアゾロ [1, 5—a]—1, 3, 5—トリアジン—7(6H)—チオン

実施例55の合成の手法により行った。試薬として、実施例36で得られた化合物(290mg)及び酢酸ジエトキシメチル(3ml)を用い、100℃で3時間反応後、白色結晶223mg(収率 74%)を得た。

融点: 273 ~276 °C

I R (KBr) : 3400, 3290, 3070, 1700, 1614, 1545 cm^{-1}

^1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 3.84 (3H, s), 7.53 (2H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 7.63 (1H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 8.03 (2H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 8.86 (1H, s), 11.49 (1H, brs)

実施例83: 2-[(N-ベンジリデン)アミノ]-6-メチル-1, 2, 4-トリアゾロ[1, 5-a]-1, 3, 5-トリアジン-7(6H)-チオン

実施例55の合成の手法により行った。試薬として、実施例37で得られた化合物(783mg)及び酢酸ジエトキシメチル(5ml)を用い、90℃で1.5時間反応後、白色粉末状結晶757mg(収率 93%)を得た。

融点: >300 °C

I R (KBr) : 3020, 1570 cm^{-1}

^1H -NMR (トリフルオロ酢酸- d) δ : 4.06 (3H, s), 7.63 (2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 7.79 (1H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 8.03 (2H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 8.77 (1H, s), 9.93 (1H, s)

実施例84: 2-アニリノ-6-メチル-1, 2, 4-トリアゾロ[1, 5-a]-1, 3, 5-トリアジン-7(6H)-チオン

実施例55の合成の手法により行った。試薬として、実施例38-(3)で得られた化合物(500mg)及び酢酸ジエトキシメチル(3ml)を用い、90℃で1.5時間反応後、黄色粉末状結晶285mg(収率 55%)を得た。

融点: >300 °C

I R (KBr) : 3290, 3160, 3030, 1640, 1580, 1560 cm^{-1}

^1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 3.81 (3H, s), 6.95 (1H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 7.32 (2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 7.70 (2H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 8.78 (1H, s), 10.02 (1H, brs)

実施例85: 6-メチル-2-フェノキシ-1, 2, 4-トリアゾロ[1, 5-a]-1, 3, 5-トリアジン-7(6H)-チオン

実施例55の合成の手法により行った。試薬として、実施例39-(2) で得られた化合物 (2.08g) 及び酢酸ジエトキシメチル(10ml)を用い、100 °Cで1.5 時間反応後、白色粉末状結晶1.73g(収率 80%) を得た。

融点: 209 ~211 °C

I R (KBr) : 3400, 1592 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 3.81 (3H, s), 7.31 (1H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 7.34 (2H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 7.48 (2H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 8.67 (1H, s)

実施例86: 2-(4-シアノフェニルチオ)-6-メチル-1, 2, 4-トリアゾロ〔1, 5-a〕-1, 3, 5-トリアジン-7(6H)-チオン

実施例55の合成の手法により行った。試薬として、実施例40-(2) で得られた化合物(373mg) 及び酢酸ジエトキシメチル(8ml) を用い、90°Cで2 時間反応後、白色結晶252mg(収率 66%) を得た。

融点: 212 ~218 °C

I R (KBr) : 3400, 3080, 2220, 1598 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 3.82 (3H, s), 7.78 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.90 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 8.88 (1H, s)

実施例87: 2-ベンジル-6-メチル-1, 2, 4-トリアゾロ〔1, 5-a〕-1, 3, 5-トリアジン-7(6H)-チオン

実施例55の合成の手法により行った。試薬として、実施例41-(2) で得られた化合物(1.31g) 及び酢酸ジエトキシメチル(8ml) を用い、90°Cで1 時間反応後、白色粉末状結晶1.30g(収率 94%) を得た。

融点: 185 ~187 °C

I R (KBr) : 3010, 1590, 1556 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 3.80 (3H, s), 4.16 (2H, s), 7.23 (1H, t, $J=6.7\text{Hz}$), 7.28 - 7.36 (4H, m), 8.81 (1H, s)

実施例88: 2-(4-クロロスチリル)-6-メチル-1, 2, 4-トリアゾロ〔1, 5-a〕-1, 3, 5-トリアジン-7(6H)-チオン

実施例55の合成の手法により行った。試薬として、実施例42-(3) で得られた

化合物(1.14g) 及び酢酸ジエトキシメチル(8ml) を用い、85℃で1.5 時間反応後、白色粉末状結晶1.12g(収率 95%) を得た。

融点: >300℃

I R (KBr) : 3010, 1640, 1582, 1562 cm^{-1}

^1H -NMR (トリフルオロ酢酸-d) δ : 4.11 (3H, s), 7.19 (1H, d, $J=16.6\text{Hz}$), 7.47 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.61 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.98 (1H, d, $J=16.6\text{Hz}$), 8.88 (1H, s)

実施例89: 6-メチル-2-(2-フェニルエチニル)-1, 2, 4-トリアゾロ [1, 5-a]-1, 3, 5-トリアジン-7 (6H)-チオン

実施例55の合成の手法により行った。試薬として、実施例43-(3) で得られた化合物(8.0mg) 及び酢酸ジエトキシメチル(0.2ml) を用い、100 °Cで1.5 時間反応後、淡黄色結晶6.8mg(収率 82%) を得た。

融点: 290 ~295 °C

I R (KBr) : 3380, 2220, 1572, 1500 cm^{-1}

^1H -NMR (DMSO-d₆) δ : 3.84 (3H, s), 7.48 - 7.58 (3H, m), 7.72 (2H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 8.91 (1H, s)

実施例90: 2-(4-クロロフェニル)-6-n-プロピル-1, 2, 4-トリアゾロ [1, 5-a]-1, 3, 5-トリアジン-7 (6H)-チオン

実施例55の合成の手法により行った。試薬として、実施例44で得られた化合物(280mg) 及び酢酸ジエトキシメチル(6.0g)を用い、100 °Cで2.5 時間反応後、白色結晶207mg(収率71%) を得た。

融点: 214 ~216 °C

I R (KBr) : 3400, 2950, 1735, 1640, 1590, 1560 cm^{-1}

^1H -NMR (DMSO-d₆) δ : 0.95 (3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.86 (2H, sext, $J=7.4\text{Hz}$), 4.40 (2H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 7.64 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 8.19 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 8.90 (1H, s)

実施例91: 2-(4-クロロフェニル)-6-n-ペンチル-1, 2, 4-トリアゾロ [1, 5-a]-1, 3, 5-トリアジン-7 (6H)-チオン

実施例55の合成の手法により行った。試薬として、実施例45-(2) で得られた化合物(1.72g) 及び酢酸ジエトキシメチル(15.6g) を用い、90°Cで2時間反応後、白色結晶1.13g(収率66%) を得た。

融点: 197 ~199 °C

I R (KBr): 3400, 2900, 1590, 1565, 1555 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0.89 (3H, t, $J=6.7\text{Hz}$), 1.12 - 1.61 (4H, m), 1.68 - 2.11 (2H, m), 4.43 (2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 7.64 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 8.19 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 8.91 (1H, s)

実施例92: 2-(4-クロロフェニル)-6-イソプロピル-1, 2, 4-トリアゾロ[1, 5-a]-1, 3, 5-トリアジン-7(6H)-チオン

実施例55の合成の手法により行った。試薬として、実施例46-(2) で得られた化合物(1.07g) 及び酢酸ジエトキシメチル(8.20g) を用い、90°Cで2時間反応後、白色結晶958mg(収率86%) を得た。

融点: 230 ~232 °C

I R (KBr): 3400, 3050, 1595, 1550 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.52 (6H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 5.76 (1H, hept, $J=6.8\text{Hz}$), 7.64 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 8.20 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 8.94 (1H, s)

実施例93: 6-n-プロピル-1,2,4-トリアゾロ[1,5-a]-1,3,5-トリアジン-7(6H)-チオン

実施例55の合成の手法により行った。試薬として、実施例47で得られた5-アミノ-1-[n-プロピルアミノ(チオカルボニル)]-1H-1,2,4-トリアゾール及び3-アミノ-1-[n-プロピルアミノ(チオカルボニル)]-1H-1,2,4-トリアゾールの2:1の混合物化合物(3.52g) 及び酢酸ジエトキシメチル(20ml) を用い、75°Cで2時間反応後、白色結晶2.22g[5-アミノ-1-[n-プロピルアミノ(チオカルボニル)]-1H-1,2,4-トリアゾールから収率95%] を得た。さらに、再結晶(水)を行い白色結晶を得た。

融点: 168 ~169 °C

I R (KBr): 3050, 2970, 1587, 1558 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 0.94 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 1.85 (2H, sext, $J=7.5\text{Hz}$), 4.39 (2H, dd, $J=7.5, 6.3\text{Hz}$), 8.57 (1H, s), 8.88 (1H, s)

実施例94: 2-(4-クロロフェニル)-6-メチル-1, 2, 4-トリアゾロ〔1, 5-a〕-1, 3, 5-トリアジン-7(6H)-オン

実施例55の合成の手法により行った。試薬として、実施例52で得られた化合物(1.00g)及び酢酸ジエトキシメチル(5.0ml)を用い、100 °Cで6時間反応後、白色結晶292mg(収率28%)を得た。

融点: 283 ~285 °C

I R (KBr): 1740, 1595, 1550 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 3.56 (3H, s), 7.62 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 8.16 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 8.64 (1H, s)

実施例95: 6-メチル-1, 2, 4-トリアゾロ〔1, 5-a〕-1, 3, 5-トリアジン-7(6H)-オン

実施例55の合成の手法により行った。試薬として、実施例53で得られた化合物(2.00g)及び酢酸ジエトキシメチル(20ml)を用い、60°Cで0.5時間反応後、析出してきた結晶243mg(収率11%)をろ取した。さらに、再結晶(エタノール)し、白色結晶を得た。

融点: 223 ~226 °C

I R (KBr): 3090, 3060, 1758, 1598, 1553 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 3.53(3H, s), 8.42(1H, s), 8.61(1H, s)

実施例96: 2-(4-クロロフェニル)-5, 6-ジメチル-1, 2, 4-トリアゾロ〔1, 5-a〕-1, 3, 5-トリアジン-7(6H)-チオン

実施例4-(3)で得られた化合物(1.50g)、オルト酢酸トリエチル(10ml)及び酢酸(0.5ml)の反応液を140 °Cで5時間攪拌した。反応後、室温まで冷却し、析出してきた結晶をろ取した。得られた結晶をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール)に付し白色結晶910mg(収率56%)を得た。

融点: >300 °C

I R (KBr): 1590 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (トリフルオロ酢酸- d) δ : 2.96 (3H, s), 4.19 (3H, s), 7.66 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 8.10 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$)

実施例97: 2-(4-クロロフェニル)-6-メチル-5-フェニル-1, 2, 4-トリアゾロ[1, 5- a]-1, 3, 5-トリアジン-7(6H)-チオン

実施例96の合成の手法により行った。試薬として、実施例4-(3)で得られた化合物(1.61g)、オルト安息香酸トリメチル(4.0ml)及び酢酸(0.2ml)を用い、150 °Cで2時間攪拌した。反応後、析出結晶をろ取し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム)に付し、白色結晶1.33g(収率63%)を得た。

融点: 267 ~ 270 °C

IR (KBr): 1580, 1577 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 3.75 (3H, s), 7.59 - 7.67 (5H, m), 7.74 (2H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 8.10 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$)

実施例98: 5, 6-ジメチル-1, 2, 4-トリアゾロ[1, 5- a]-1, 3, 5-トリアジン-7(6H)-チオン

実施例96の合成の手法により行った。試薬として、実施例29で得られた化合物(2.00g)、オルト酢酸トリエチル(13ml)を用い、145 °Cで3時間攪拌した。反応後、析出結晶をろ取し、淡褐色固体(497mg)を得た。ろ液を減圧下濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール)を行い、先に得られたものを合わせて固体605mg(全収率 26%)を得た。再結晶(クロロホルム-ヘキサン)を行い微細繊維状白色結晶を得た。

融点: 147 ~ 148 °C

IR (KBr): 3530, 3430, 1586 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 3.71 (3H, s), 3.96 (3H, s), 8.51 (1H, s)

実施例99: 6-メチル-5-フェニル-1, 2, 4-トリアゾロ[1, 5- a]-1, 3, 5-トリアジン-7(6H)-チオン

実施例96の合成の手法により行った。実施例29で得られた化合物(1.50g)、トリメチルオルト安息香酸(5.0ml)を用い、150 °Cで2時間反応した。析出結晶をろ取し、実施例98と同様な手法により精製し、結晶1.53mg(収率66%)を得た。さ

らに、再結晶（メタノール）し、無色透明板状結晶を得た。

融点：246 ~ 248 °C.

I R (KBr) : 3410, 1591 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 3.73 (3H, s), 7.57 - 7.66 (3H, m), 7.70 - 7.74 (2H, m), δ .61 (1H, s)

当該トリアゾール誘導体およびその塩の有用性を実証するため、本発明における代表的化合物の薬理試験データを以下に示す。

試験例 1 : 好酸球増多抑制活性

(1) 試験方法

体重 250 ~ 350 g のラット（一群 5 匹）を使用した。試験方法は、B. A. Spicer ら (Br. J. Pharmacol (1990), 101, 821) により報告された方法を一部変更したものを用いた。粒子サイズ 40 ~ 120 ミクロンのセファデックス G-200 を等張食塩水に 0.5 mg/ml で懸濁し、投与当日 5 時間煮沸することにより膨潤させた。この懸濁液 1 ml を 0 日目、2 日目そして 5 日目にラットに尾静脈より投与した。投与開始 7 日目にラットを 25% ウレタンで麻酔 (5 ml/kg) 後、おおむけに固定し、カットダウンチューブを気管に挿入し、末端に三方活栓を装着した。三方活栓の一方に、5 ml プラスチックシリンジを装着し、残り一方に 6 units/ml のヘパリン-PBS (37°C) の入った 5 ml プラスチックシリンジを装着し、液を注入した。空の 5 ml のプラスチックシリンジを用いて液の出し入れを 3 回行った。この一連の操作を 3 回施行し、気管支肺胞洗浄液 (約 12 ml) として氷中保存した。得られた洗浄液を遠心分離 [1000 rpm (150g) \times 5 分, 4°C] し、その上清をデカンテーションにて除去し、残渣を 500 μ l の RPMI-1640 medium で再懸濁した。この再懸濁液中の総白血球数を、コールターカウンター (Sysmex, MICROCELLCOUNTER CC-120) を用いて測定した。再懸濁液 100 μ l に好酸球算定試薬である Hinkelman's Solution 900 μ l を添加して染色し (1:9)、光学顕微鏡 (NIKON, BIOPHOT Type 104) にて一視野中の白血球数に対する好酸球数の割合を計測した。薬剤 (試験化合物) は、各セファデックス投与 10 分前に 30 mg/kg の投与量で腹腔内投与した。対照群は薬

剤の代わりに1% Tween 80 および1% ジメチルスルホキシドを加えた等張食塩水を与えた。

(2) 試験化合物

化合物A: 5-アミノ-1-[メチルアミノ(チオカルボニル)]-1H-1, 2, 4-トリアゾール

化合物B: 3, 5-ジアミノ-1-[メチルアミノ(チオカルボニル)]-1H-1, 2, 4-トリアゾール

化合物C: 5-アミノ-3-(4-シアノフェニル)-1-[メチルアミノ(チオカルボニル)]-1H-1, 2, 4-トリアゾール

化合物D: 5-アミノ-3-(4-クロロフェニル)-1-[メチルアミノ(チオカルボニル)]-1H-1, 2, 4-トリアゾール

化合物E: 5-アミノ-3-(4-メトキシフェニル)-1-[メチルアミノ(チオカルボニル)]-1H-1, 2, 4-トリアゾール

化合物F: 6-メチル-1, 2, 4-トリアゾロ[1, 5-a]-1, 3, 5-トリアジン-7(6H)-チオン

化合物G: 2-(4-シアノフェニル)-6-メチル-1, 2, 4-トリアゾロ[1, 5-a]-1, 3, 5-トリアジン-7(6H)-チオン

化合物H: 2-(4-クロロフェニル)-6-メチル-1, 2, 4-トリアゾロ[1, 5-a]-1, 3, 5-トリアジン-7(6H)-チオン

化合物I: 5-アミノ-3-(3-クロロフェニル)-1-[メチルアミノ(チオカルボニル)]-1H-1, 2, 4-トリアゾール

化合物J: 5-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)-1-[メチルアミノ(チオカルボニル)]-1H-1, 2, 4-トリアゾール

化合物K: 5-アミノ-3-(4-ブロモフェニル)-1-[メチルアミノ(チオカルボニル)]-1H-1, 2, 4-トリアゾール

化合物L: 5-アミノ-1-[メチルアミノ(チオカルボニル)]-3-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール

化合物M: 5-アミノ-3-(4-フェニルフェニル)-1-[メチルアミノ

(チオカルボニル) } - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール

化合物N : 5 - アミノ - 3 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - 1 - [メチルアミノ (チオカルボニル) } - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール

化合物O : 5 - アミノ - 3 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 1 - [メチルアミノ (チオカルボニル) } - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール

化合物P : 5 - アミノ - 3 - (4 - クロロ - 2 - メトキシフェニル) - 1 - [メチルアミノ (チオカルボニル) } - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール

化合物Q : 2 - (4 - フルオロフェニル) - 6 - メチル - 1, 2, 4 - トリアゾロ [1, 5 - a] - 1, 3, 5 - トリアジン - 7 (6H) - チオン

化合物R : 2 - (4 - ブロモフェニル) - 6 - メチル - 1, 2, 4 - トリアゾロ [1, 5 - a] - 1, 3, 5 - トリアジン - 7 (6H) - チオン

化合物S : 6 - メチル - 2 - (4 - トリフルオロメチルフェニル) - 1, 2, 4 - トリアゾロ [1, 5 - a] - 1, 3, 5 - トリアジン - 7 (6H) - チオン

化合物T : 6 - メチル - 2 - (4 - フェニルフェニル) - 1, 2, 4 - トリアゾロ [1, 5 - a] - 1, 3, 5 - トリアジン - 7 (6H) - チオン

化合物U : 2 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - 6 - メチル - 1, 2, 4 - トリアゾロ [1, 5 - a] - 1, 3, 5 - トリアジン - 7 (6H) - チオン

化合物V : 2 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 6 - メチル - 1, 2, 4 - トリアゾロ [1, 5 - a] - 1, 3, 5 - トリアジン - 7 (6H) - チオン

(3) 試験結果

好酸球増多抑制活性を下式に基づいて算出した。その結果を表1に示す。

$$\text{阻害 (\%)} = \left[1 - \frac{\text{薬物投与群における白血球数に対する好酸球数の割合}}{\text{対照群における白血球数に対する好酸球数の割合}} \right] \times 100$$

表 1

試験化合物	阻害(%)	試験化合物	阻害(%)	試験化合物	阻害(%)
化合物A	88	化合物I	70	化合物Q	82
化合物B	53	化合物J	80	化合物R	88
化合物C	87	化合物K	90	化合物S	89
化合物D	87	化合物L	88	化合物T	80
化合物E	70	化合物M	85	化合物U	85
化合物F	58	化合物N	90	化合物V	87
化合物G	79	化合物O	88		
化合物H	83	化合物P	85		

試験例 2 : コンカナバリン A 刺激による T リンパ球活性化抑制活性

(1) 試験方法

実験手法は、Mishell, B. B. ら ["Cell Proliferation" in Selected Methods in Cellular Immunology, V. XXIX, W. H. Freeman Co., San Francisco, CA. pp. 153 - 160, 1980] の手法により行った。

T リンパ球を、マウス胸腺より一般的な手法により単離し、DMEM 中に懸濁させた。3 マイクロ g / ml のコンカナバリン A 存在下、 5×10^6 cells / ml を、37°C で 12 時間培養した。被験薬は、この培養条件下、10 マイクロ M を添加した。12 時間培養後、2 マイクロ Ci [3H] チミジンを各々の well に加え、さらに、48 時間培養した。培養後、取りこまれたチミジンの量をシンチレーションカウンターで測定した。増殖抑制活性は、コントロール群の値に対して負の % 数字で示した。

(2) 試験化合物

化合物 (1) : 5-アミノ-3-(4-クロロフェニル)-1-[メチルアミノ(チオカルボニル)]-1H-1, 2, 4-トリアゾール

化合物 (2) : 5-アミノ-3-(4-ブロモフェニル)-1-[メチルアミノ(チオカルボニル)]-1H-1, 2, 4-トリアゾール

化合物 (3) : 5-アミノ-1-[メチルアミノ(チオカルボニル)]-3-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール

化合物 (4) : 2-(4-クロロフェニル)-6-メチル-1, 2, 4-トリアゾロ[1, 5-a]-1, 3, 5-トリアジン-7(6H)-チオン

化合物(5) : 2-(4-ブロモフェニル)-6-メチル-1, 2, 4-トリアゾロ[1, 5-a]-1, 3, 5-トリアジン-7(6H)-チオン

化合物(6) : 6-メチル-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1, 2, 4-トリアゾロ[1, 5-a]-1, 3, 5-トリアジン-7(6H)-チオン

化合物(7) : 2-(3, 4-ジクロロフェニル)-6-メチル-1, 2, 4-トリアゾロ[1, 5-a]-1, 3, 5-トリアジン-7(6H)-チオン

化合物(8) : 2-(2, 4-ジクロロフェニル)-6-メチル-1, 2, 4-トリアゾロ[1, 5-a]-1, 3, 5-トリアジン-7(6H)-チオン

(3) 試験結果

試験化合物

化合物(1) - 52%

化合物(2) - 35%

化合物(3) - 37%

化合物(4) - 60%

化合物(5) - 58%

化合物(6) - 36%

化合物(7) - 40%

化合物(8) - 22%

実施例(製剤例)

錠剤

(1) 化合物(I) 塩酸塩	10 mg
(2) 直打用微粒No. 209 (富士化学社製)	46.6 mg
メタケイ酸アルミン酸マグネシウム	20%
トウモロコシデンプン	30%
乳糖	50%
(3) 結晶セルロース	24.0 mg
(4) カルボキシメチルセルロース・カルシウム	4.0 mg

(5) ステアリン酸マグネシウム

0.4 mg

(1)、(3) および(4) はいずれも予め100メッシュの篩に通す。この(1)、(3)、(4) と(2) をそれぞれ乾燥して一定含水率にまで下げた後、上記の重量割合で混合機を用いて混合する。全質均等にした混合末に(5) を添加して短時間(30秒間)混合し、混合末を打錠(杵: 6.3mmφ、6.0mmR)して、1錠85mgの錠剤とした。

この錠剤は必要に応じて通常用いられる胃溶性フィルムコーティング剤(例えば、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート)や食用性着色剤でコーティングしてもよい。

カプセル剤

(1) 化合物(III) 塩酸塩

50 g

(2) 乳糖

935 g

(3) ステアリン酸マグネシウム

15 g

上記成分をそれぞれ秤量した後均一に混合し、混合粉体をハードゼラチンカプセルに200mgずつ充填した。

注射剤

(1) 化合物(I) 塩酸塩

5 mg

(2) ブドウ糖

100 mg

(3) 生理食塩水

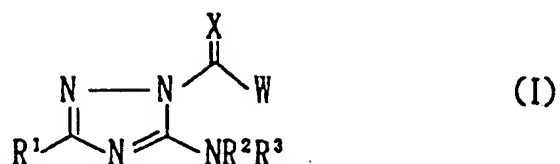
10 ml

上記の混合液をメンブランフィルターで濾過後、再び徐菌濾過を行い、その濾過液を無菌的にバイアルに分注し、窒素ガスを充填して静脈内注射剤とした。

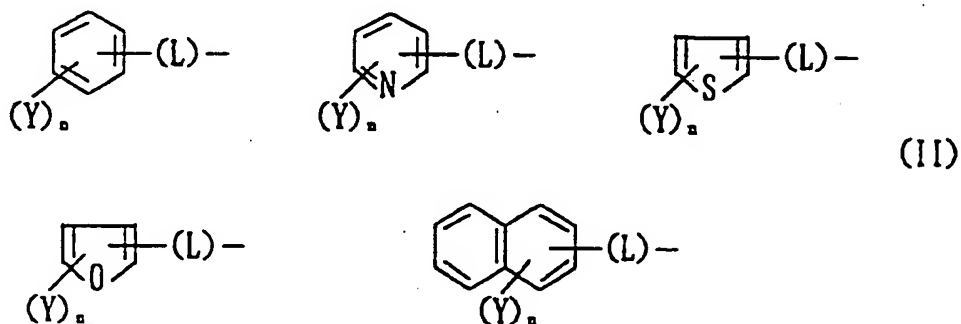
本発明の免疫関連疾患予防治療剤、特に免疫抑制剤、アレルギー性疾患予防治療剤、好酸球関連疾患予防治療剤、好酸球増多抑制剤、および新規なトリアゾール誘導体は、優れた好酸球増多抑制作用およびリンパ球の活性化抑制作用等を有し、低毒性、持続性であり、中でも好酸球およびリンパ球の蓄積や活性化の処置、炎症性気道疾患の処置、好酸球増多症等の好酸球関連疾患の処置、免疫関連疾患の処置等に効果を示す。

請求の範囲

1. 一般式 (I)



〔式中、Xは酸素原子または硫黄原子を、Wは $-NR^4R^5$ または $-SR^6$ を、 R^1 は水素原子、低級アルキル、 $-NR^{10}R^{11}$ 、 $-N=R^{13}$ または一般式 (II)

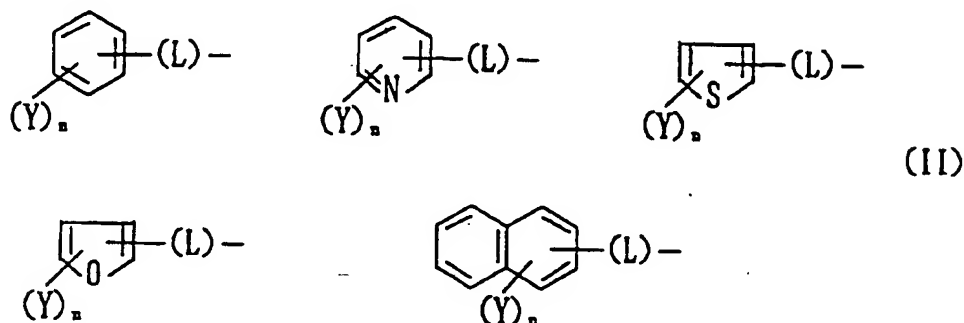


(式中、Yは水素原子、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ハロゲンで置換された低級アルキル、 $-NR^{14}R^{15}$ 、テトラゾリル、置換されていてもよいフェニル、水酸基またはカルボキシルを、Lは直接結合、酸素原子、硫黄原子、アルキレン、ビニレンまたはエチニレンを、nは1～3の整数を示す。但し、nが2または3の場合、Yは同一でも異なってもよい。)により表される基を、 R^2 、 R^3 は同一または異なって水素原子または低級アルキルを示す。また、 R^4 、 R^5 は同一または異なって水素原子、置換されていてもよい低級アルキル、シクロアルキル、フェニルまたは $-(CH_2)_mCOOR^{16}$ を示し、 R^{10} は水素原子または低級アルキルを、mは1～6の整数を示す。 R^6 は低級アルキルを示す。 R^{10} 、 R^{11} は同一または異なって水素原子、置換されていてもよいベンゾイル、置換されていてもよいフェニル、低級アルキルカルボニルまたは $-COCOOR^{17}$ を示し、 R^{17} は低級アルキルを示す。 R^{13} は置換されていてもよいメチレンを示す。 R^{14} 、 R^{15} は同一または異なって水素原子、低級アルキル、 $-COCOOR^{17}$ または $-CSNHR^{18}$ を示し、 R^{18} は低級アルキル

を示す。]

により表されるトリアゾール誘導体またはその医薬上許容される塩を有効成分として含有してなる免疫関連疾患予防治療剤。

2. 一般式 (I) において、 R^1 が一般式 (II)



(式中、Yは水素原子、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ハロゲンで置換された低級アルキル、 $-NR^{14}R^{15}$ 、テトラゾリル、置換されていてもよいフェニル、水酸基またはカルボキシルを、Lは直接結合、酸素原子、硫黄原子、アルキレン、ビニレンまたはエチニレンを、nは1~3の整数を示す。但し、nが2または3の場合、Yは同一でも異なってもよい。)

により表される基であることを特徴とする請求の範囲1記載のトリアゾール誘導体またはその医薬上許容される塩を有効成分として含有してなる免疫関連疾患予防治療剤。

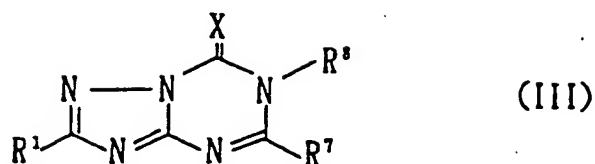
3. 免疫抑制剤である請求の範囲1または2記載の免疫関連疾患予防治療剤。

4. アレルギー性疾患予防治療剤である請求の範囲3記載の免疫関連疾患予防治療剤。

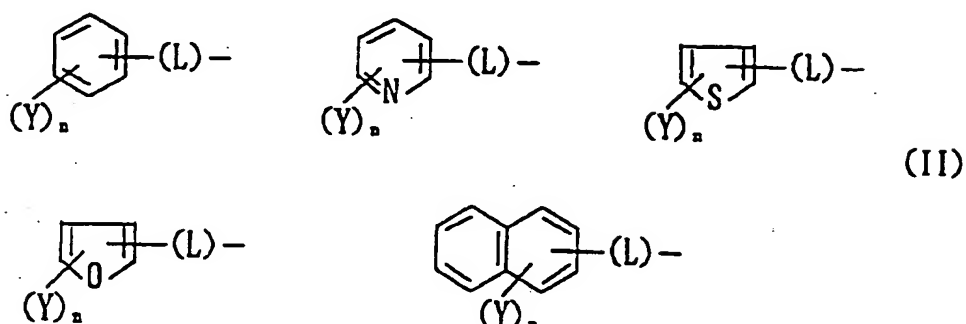
5. 好酸球関連疾患予防治療剤である請求の範囲1または2記載の免疫関連疾患予防治療剤。

6. 好酸球増多抑制剤である請求の範囲5記載の免疫関連疾患予防治療剤。

7. 一般式(III)



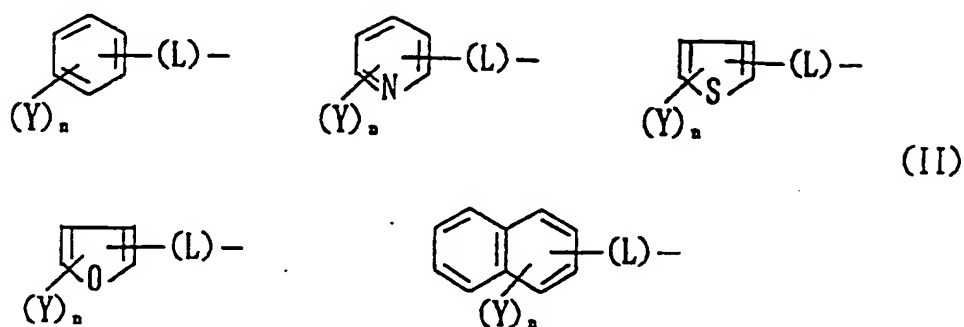
〔式中、Xは酸素原子または硫黄原子を、 R^1 は水素原子、低級アルキル、 $-N R^{10} R^{11}$ 、 $-N=R^{13}$ または一般式 (II)



(式中、Yは水素原子、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ハロゲンで置換された低級アルキル、 $-N R^{14} R^{15}$ 、テトラゾリル、置換されていてもよいフェニル、水酸基またはカルボキシルを、Lは直接結合、酸素原子、硫黄原子、アルキレン、ビニレンまたはエチニレンを、nは1～3の整数を示す。但し、nが2または3の場合、Yは同一でも異なってもよい。)により表される基を、 R^7 は水素原子、低級アルキルまたは置換されていてもよいフェニルを、 R^8 は水素原子、低級アルキル、置換されていてもよいフェニルまたは $-(CH_2)_m COOR^{16}$ を示す。また、 R^{10} 、 R^{11} は同一または異なって水素原子、置換されていてもよいベンゾイル、置換されていてもよいフェニル、低級アルキルカルボニルまたは $-COCOOR^{17}$ を示し、 R^{17} は低級アルキルを示す。 R^{13} は置換されていてもよいメチレンを示す。 R^{14} 、 R^{15} は同一または異なって水素原子、低級アルキル、 $-COCOOR^{17}$ または $-CSNHR^{18}$ を示し、 R^{18} は低級アルキルを示す。 R^{16} は水素原子または低級アルキルを、mは1～6の整数を示す。〕

により表される二環式トリアゾール誘導体またはその医薬上許容される塩を有効成分として含有してなる免疫関連疾患予防治療剤。

8. 一般式(III)において、 R^1 が一般式(II)



(式中、Yは水素原子、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ハロゲンで置換された低級アルキル、 $-NR^{14}R^{15}$ 、テトラゾリル、置換されていてもよいフェニル、水酸基またはカルボキシルを、Lは直接結合、酸素原子、硫黄原子、アルキレン、ビニレンまたはエチニレンを、nは1~3の整数を示す。但し、nが2または3の場合、Yは同一でも異なってもよい。)により表される基であることを特徴とする請求の範囲7記載の二環式トリアゾール誘導体またはその医薬上許容される塩を有効成分として含有してなる免疫関連疾患予防治療剤。

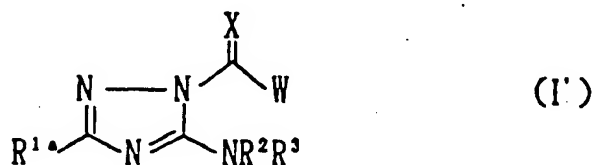
9. 免疫抑制剤である請求の範囲7または8記載の免疫関連疾患予防治療剤。

10. アレルギー性疾患予防治療剤である請求の範囲9記載の免疫関連疾患予防治療剤。

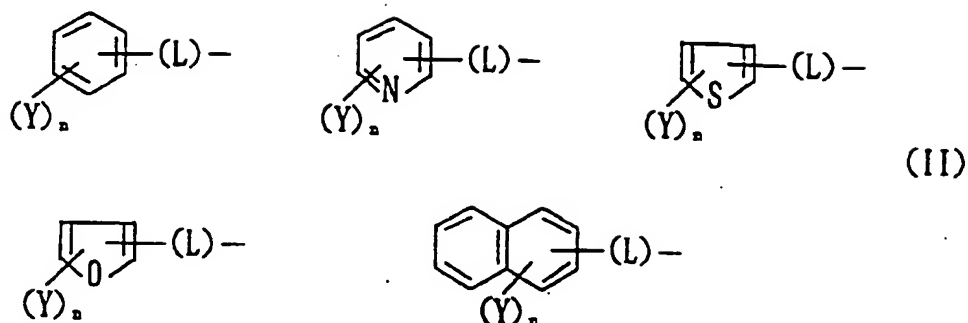
11. 好酸球関連疾患予防治療剤である請求の範囲7または8記載の免疫関連疾患予防治療剤。

12. 好酸球増多抑制剤である請求の範囲11記載の免疫関連疾患予防治療剤。

13. 一般式(I')



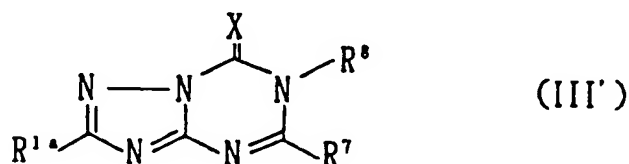
(式中、Xは酸素原子または硫黄原子を、Wは $-NR^4R^5$ または $-SR^6$ を、 R^{1*} は $-NR^{10}R^{11}$ 、 $-N=R^{12}$ または一般式(II)



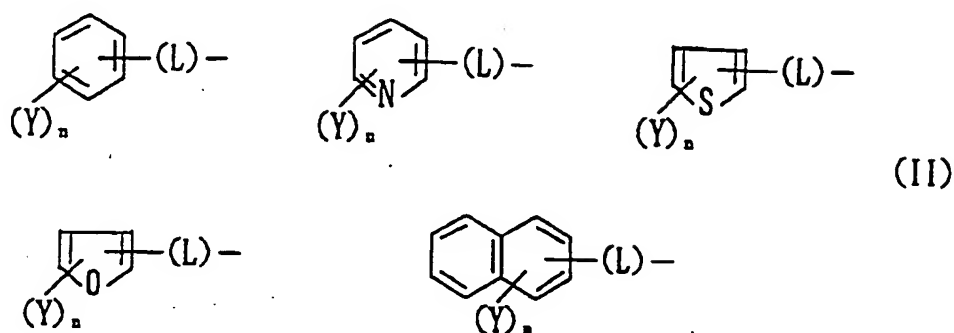
(式中、Yは水素原子、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ハロゲンで置換された低級アルキル、 $-NR^{14}R^{15}$ 、テトラゾリル、置換されていてもよいフェニル、水酸基またはカルボキシルを、Lは直接結合、酸素原子、硫黄原子、アルキレン、ビニレンまたはエチニレンを、nは1～3の整数を示す。但し、nが2または3の場合、Yは同一でも異なってもよい。)により表される基を、 R^2 、 R^3 は同一または異なって水素原子または低級アルキルを示す。また、 R^{4a} 、 R^{5a} は同一または異なって水素原子、低級アルキルまたは $-(CH_2)_mCOOR^{16}$ を示し、 R^{16} は水素原子または低級アルキルを、mは1～6の整数を示す。但し、 R^{4a} 、 R^{5a} は同時に水素原子を示さない。 R^6 は低級アルキルを示す。 R^{10} 、 R^{11} は同一または異なって水素原子、置換されていてもよいベンゾイル、置換されていてもよいフェニル、低級アルキルカルボニルまたは $-COCOOR^{17}$ を示し、 R^{17} は低級アルキルを示す。但し、 R^2 、 R^3 、 R^{4a} がすべて水素原子、かつ R^{5a} が低級アルキルの場合、 R^{10} 、 R^{11} は同時に水素原子を示さない。 R^{13} は置換されていてもよいメチレンを示す。 R^{14} 、 R^{15} は同一または異なって水素原子、低級アルキル、 $-COCOOR^{17}$ または $-CSNHR^{18}$ を示し、 R^{18} は低級アルキルを示す。)

により表されるトリアゾール誘導体またはその医薬上許容される塩。

14. 一般式(III')



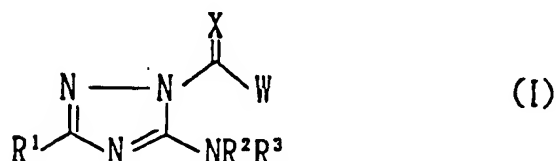
〔式中、Xは酸素原子または硫黄原子を、 R^{10} は $-NR^{10}R^{11}$ 、 $-N=R^{13}$ または一般式(II)は一般式(II)



(式中、Yは水素原子、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ハロゲンで置換された低級アルキル、 $-NR^{14}R^{15}$ 、テトラゾリル、置換されていてもよいフェニル、水酸基またはカルボキシルを、Lは直接結合、酸素原子、硫黄原子、アルキレン、ビニレンまたはエチニレンを、nは1~3の整数を示す。但し、nが2または3の場合、Yは同一でも異なってもよい。)により表される基を、 R^7 は水素原子、低級アルキルまたは置換されていてもよいフェニルを、 R^8 は水素原子、低級アルキル、置換されていてもよいフェニルまたは $-(CH_2)_mCOOR^{16}$ を示す。また、 R^{10} 、 R^{11} は同一または異なって水素原子、置換されていてもよいベンゾイル、置換されていてもよいフェニル、低級アルキルカルボニルまたは $-COCOOR^{17}$ を示し、 R^{17} は低級アルキルを示す。 R^{13} は置換されていてもよいメチレンを示す。 R^{14} 、 R^{15} は同一または異なって水素原子、低級アルキル、 $-COCOOR^{17}$ または $-CSNHR^{18}$ を示し、 R^{18} は低級アルキルを示す。 R^{16} は水素原子または低級アルキルを、mは1~6の整数を示す。)

により表される二環式トリアゾール誘導体またはその医薬上許容される塩。

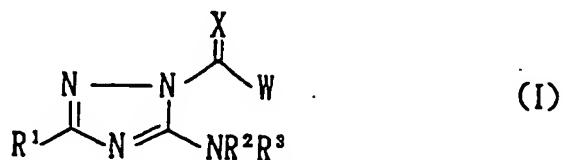
15. 一般式(I)



〔式中、X、W、R¹、R²、R³ は前記と同義。〕

で表される化合物を用いる免疫関連疾患の予防治療方法。

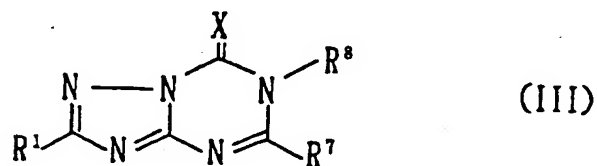
16. 一般式 (I)



〔式中、X、W、R¹、R²、R³ は前記と同義。〕

で表される化合物を用いる好酸球関連疾患の予防治療方法。

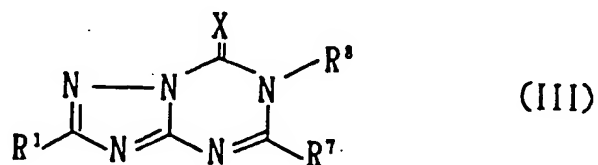
17. 一般式 (III)



〔式中、X、R¹、R⁷、R⁸ は前記と同義。〕

で表される化合物を用いる免疫関連疾患の予防治療方法。

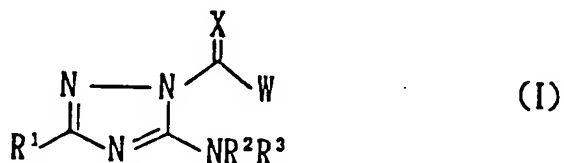
18. 一般式 (III)



〔式中、X、R¹、R⁷、R⁸ は前記と同義。〕

で表される化合物を用いる好酸球関連疾患の予防治療方法。

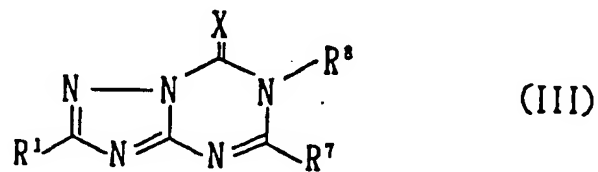
19. 免疫関連疾患予防治療剤を製造するための一般式 (I)



〔式中、X、W、R¹、R²、R³ は前記と同義。〕

で表される化合物の使用。

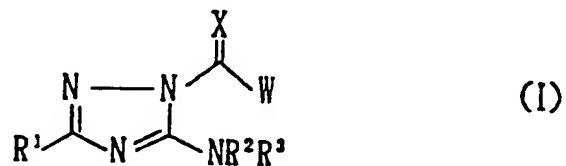
20. 免疫関連疾患予防治療剤を製造するための一般式(III)



〔式中、X、R¹、R⁷、R⁸ は前記と同義。〕

で表される化合物の使用。

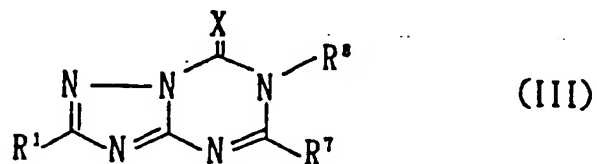
21. 好酸球関連疾患予防治療剤を製造するための一般式 (I)



〔式中、X、W、R¹、R²、R³ は前記と同義。〕

で表される化合物の使用。

22. 好酸球関連疾患予防治療剤を製造するための一般式(III)



〔式中、X、R¹、R⁷、R⁸ は前記と同義。〕

で表される化合物の使用。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP94/01215

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. C16 C07D249/14, C07D487/04, A61K31/41, 31/53

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. C15 C07D249/10-249/14, C07D487/04, A61K31/41, 31/53,
C07D401/04, 401/06, 401/12, 405/04, 405/06, 405/12

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS ONLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP, A, 3-209371 (EGIS Cyogyszergvar), September 12, 1991 (12. 09. 91), Claim 1, line 12, upper right column to line 5, lower right column, page 3 & EP, A, 434982	1, 2
X	JP, A, 2-235055 (Fuji Photo Film Co., Ltd.), September 18, 1990 (18. 09. 90), Line 16, lower right column, page 13 to line 10, upper left column, page 14, (Family: none)	7
A	JP, A, 4-507249 (Beecham Group PLC.), December 17, 1992 (17. 12. 92) & WO, A, 91/01248	7

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
November 1, 1994 (01. 11. 94)Date of mailing of the international search report
November 22, 1994 (22. 11. 94)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

国際出願番号 PCT/JP

94/01215

07D487/04,
53

9/14, C07D487/04,
53, C07D401/04,

た用語)

は、その関連する箇所の表示

関連する
請求の範囲の番号

デヨデセルカジャール),
,
第 1 2 行 - 右下欄

1, 2

イルム株式会社),
,
上欄第 1 0 行

7

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

T 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と
矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のため
に引用するもの

X 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規
性又は進歩性がないと考えられるもの

Y 特に関連のある文献であって、当該文献と他の 1 以上の文
献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性
がないと考えられるもの

& 同一パテントファミリー文献

査報告の発送日

22.11.94

審査官 (権限のある職員)

藤 圭 次

4 C

7 3 2 9

号 03-3581-1101 内線 3454

C (続き). 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP, A, 4-507249 (ビーチャム グループ ビーエルシー) 17. 12月. 1992 (17. 12. 92) & WO, A, 91/01248	7

第2ページB欄の続き

401/06, 401/12, 405/04, 405/06, 405/12

